



FIGURA 1. Inflorescencia de cardo mariano. Foto: B. Vanaclocha.

Interés terapéutico del fruto cardo mariano

M^a Concepción Navarro
M^a Pilar Montilla Herrera

Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia
Universidad de Granada

Dirección de contacto:

M^a Concepción Navarro Moll
Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia
Campus Universitario de Cartuja s/n
18071 Granada
cnavarro@ugr.es

Resumen

La actividad antihepatotóxica del fruto de cardo mariano y de la silimarina es conocida desde hace muchos años. Su efecto positivo sobre el hígado está basado en las acciones antioxidante, estabilizadora de membrana, favorecedora de la síntesis proteica, antivirásica, antiinflamatoria, inmunomoduladora y anticoléstica de la silimarina y su principal componente, la silibinina. Su eficacia clínica ha sido demostrada en distintos tipos de alteraciones hepáticas, principalmente en las producidas por alcohol y las causadas por virus. Diversos estudios han establecido el papel quimiopreventivo de la silimarina y de la silibinina en distintas líneas celulares cancerosas, así como su efecto estimulante sobre la secreción láctea, además de su actuación en otros ámbitos (protección ósea, neuroprotección, aterogénesis, etc.). A este conjunto de datos, que apuntan hacia posibles nuevas aplicaciones de los productos obtenidos a partir del cardo mariano, se une su amplio margen terapéutico y su baja toxicidad.

Palabras clave

Cardo mariano, *Silybum marianum*, silimarina, silibinina, hepatitis, cirrosis.

Interesse terapêutico do fruto do cardo mariano

Resumo

A actividade antihepatotóxica do fruto do cardo mariano e da silimarina é conhecida desde há muitos anos. O seu efeito positivo sobre o fígado está baseado nas acções antioxidante, estabilizadora de membrana, favorecimento da síntese de proteínas, antivírica, anti-inflamatória, imunomoduladora e anticoléstatica da silimarina e do seu principal componente, silibinina. A sua eficácia clínica tem sido demonstrada em vários tipos de alterações hepáticas, principalmente aquelas produzidas pelo álcool e as causadas por vírus. Vários estudos estabeleceram o papel quimiopreventivo da silimarina e silibinina em diferentes linhas celulares de cancro e do seu efeito estimulante sobre a lactação, bem como o seu desempenho em outras áreas (protecção óssea, neuroprotecção, aterogénese, etc.) A este conjunto de dados disponíveis, que apontam para possíveis novas aplicações dos produtos obtidos a partir do cardo mariano, junta-se a sua ampla margem terapêutica e baixa toxicidade.

Palavras-chave

Cardo mariano, *Silybum marianum*, silimarina, silibinina, hepatite, cirrose.

Therapeutic interest of milk thistle fruit

Abstract

Antihepatotoxic activity of milk thistle fruit and silymarin has been known for many years. The positive effect on the liver is based on the antioxidant, membrane stabilizing, protein synthesis increase, antiviral, anti-inflammatory, immunomodulatory and anticholestatic actions of silymarin and its major constituent, silybinin. Its clinical efficacy has been shown in several types of liver disorders, namely those produced by alcohol and those caused by virus. Several studies have established the chemopreventive role of silymarin and silybinin in different cancer cell lines and its stimulating effect on lactation, as well as their beneficial effects in other areas (bone protection, neuroprotection, atherogenesis, etc.). All these data point to possible new applications of the products derived from milk thistle that, in addition, show a wide therapeutic range and low toxicity.

Keywords

Milk thistle, *Silybum marianum*, silymarin, silybinin, hepatitis, cirrhosis.

Introducción

El fruto del cardo mariano (*Silybum marianum* (L) Gaertn.) y, posteriormente, la silimarina, se han empleado desde antiguo en el tratamiento de diversas afecciones hepáticas (cirrosis, hepatitis, ictericia, etc.) y biliares, así como protectoras frente a diversos tóxicos hepáticos⁽¹⁾. Su uso se encuentra descrito por distintos autores de la antigüedad, tales como Teofrasto (siglo IV a.C.), Dioscórides (siglo I) y Plinio el Viejo (siglo I). En la Edad Media, es citado como planta medicinal en los escritos de la abadesa Hildegarda von Bingen (1098-1179), mientras que en la Edad Moderna aparece citado por distintos autores como elemento constitutivo de los remedios a aplicar en diversos trastornos hepáticos y de la vesícula biliar⁽²⁾.

Composición química

A pesar de lo dilatado en el tiempo de su empleo con intencionalidad terapéutica, la composición química de las semillas de cardo mariano no fue establecida hasta la década de los años sesenta del pasado siglo. Las semillas de cardo mariano contienen lípidos (20-30%), en los que predominan los ácidos linoleico y oleico, proteínas, azúcares, fitosteroles (β-sitosterol), flavonoides (quercetina, taxifolina, eriodictiol,

etc.) y aceite esencial, cuyos principales componentes son derivados monoterpénicos. Los componentes del fruto de cardo mariano responsables de su actividad son los flavanolignanos, aislados inicialmente bajo la forma de una mezcla de productos, que se designa como silimarina y representa entre el 1,5% y el 3% de la droga. Los flavanolignanos son compuestos resultantes de la unión del alcohol coniferílico y un 2,3-dihidroflavonol, la taxifolina. La silimarina está compuesta en un 70-80% por flavanolignanos y por una fracción no definida totalmente desde el punto de vista químico que contiene una gran variedad de derivados polifenólicos. El principal componente de la silimarina es la silibinina (= silibina) (FIGURA 2), mezcla de dos diastereoisómeros, A y B, en una proporción aproximada de 1:1 y que constituyen entre el 40 y el 65 % de la silimarina, en la que se encuentran presentes cantidades apreciables de otros flavanolignanos, tales como la isosilibinina (=isosilibina), dehidrosilibina, silicristina, silidianina y los diastereoisómeros de los mismos, así como una pequeña proporción de flavonoides, en los que predomina la taxifolina. La variedad blanca del cardo mariano presenta además otros flavanolignanos que pertenecen a la categoría de los 3-deoxiflavanolignanos (silandrina, siliomonina, silihermina y neosilihermina A y B)^(3,4).

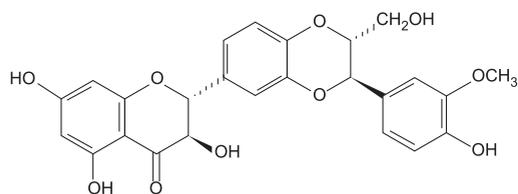


FIGURA 2. Estructura de la silibinina A

La Farmacopea Europea define el fruto de cardo mariano como el fruto maduro, desprovisto del papus (vilano) de *Silybum marianum* L. Gaertner. Debe de contener como mínimo un 1,5% de silimarina expresada como silibina, calculado respecto a la droga desecada.

Acciones farmacológicas

Si bien la actividad antihepatotóxica del cardo mariano y de la silimarina es conocida desde hace muchos años, ha sido en las últimas décadas cuando se ha podido llegar al establecimiento de los distintos mecanismos implicados en su actuación positiva sobre la glándula hepática, validada por numerosos ensayos clínicos. Sin embargo, la actuación de la silimarina no termina en sus efectos sobre el hígado, sino que se extiende a otros ámbitos, tal y como se desprende de la abundante bibliografía publicada al respecto y que apunta hacia posibles efectos beneficiosos de esta mezcla de flavanolignanos en distintas condiciones patológicas.

Actuación sobre el hígado

Existen numerosos ensayos farmacológicos que ponen de manifiesto la actividad del cardo mariano, la silimarina y el componente mayoritario de ésta, la silibinina, en distintas patologías hepáticas, así como la protección que prestan frente a distintos tóxicos hepáticos (etanol, paracetamol, C₄Cl, concanavalina A, etc.). Dicha actividad está justificada por distintas acciones farmacológicas:

- Propiedades antioxidantes

El hígado es el órgano clave del organismo tanto en el metabolismo como en la excreción, por lo que se encuentra expuesto de forma sostenida a la actuación de los xenobióticos; como es bien conocido, las sustancias dotadas de una cierta liposolubilidad han de pasar obligadamente por el hígado con el fin de transformarse en otras más hidrosolubles, a través de las reacciones de la fase I (oxida-

ABTS	2,2-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico)
α-SMA	α-actina del músculo liso
ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa (= transaminasa glutámico pirúvica, GPT)
AST	Aspartato aminotransferasa (= transaminasa glutámico oxalacética, GOT)
CDK	Cinasa dependiente de ciclina
ConA	Concanavalina A
DHS	Dehidrosilibinina
ERK	Cinasas reguladas por señales extracelulares
γGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GSH	Glutation reducido
GSHPx	Glutation peroxidasa
IFN-γ	Interferón gamma
IκB	Inhibidor del factor nuclear kappa-beta
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintasa inducible
LPS	Lipopolisacárido
MAPK	Proteín cinasas activadas por mitógenos
MDA	Malondialdehído
MMP	Metaloproteinasas
MPO	Mieloperoxidasa
NF-κB	Factor nuclear kappa-beta
NFATc1	Factor nuclear de células T activadas, citoplasmático 1
RANKL	Ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa-beta
ROS (ERO)	Especies reactivas del oxígeno
SIRT 1	Sirtuína-1 deacetilasa dependiente de NAD (Nicotinamida Adenín Dinucleótido)
SOD	Superóxido dismutasa
STAT-1	Transductor y activador de la señal de transcripción
TGFβ	Factor de crecimiento transformante beta
TNF-α	Factor alfa de necrosis tumoral
u-PA	Urocinasa activadora del plasminógeno
VHC	Virus de la hepatitis C

TABLA 1. Abreviaturas usadas en el artículo.

Actividad antihepatotóxica

Propiedades antioxidantes: reducción del daño celular

Citoprotección: aumento de la estabilidad de membrana

Regeneración de las células hepáticas: aumento de la síntesis de proteínas

Actividad antifibrótica: reducción de los procesos de fibrosis en el tejido hepático

Actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora

Actividad antivírica (virus hepatitis C)

Actividad anticoléstaica: colerética, colagoga

Actividad frente a células cancerosas

Efecto sobre la proliferación y apoptosis en líneas celulares cancerosas, posible efecto antimetastásico.

Protección ósea

Prevención *in vivo* e *in vitro* de la osteoporosis

Neuroprotección

Efecto protector frente al daño inducido por el péptido β -amiloide.

Efectos sobre la circulación

Efecto hipolipemiente

Cardioprotección

Actividad galactógena

Aumento secreción prolactina en rata

Mediación de receptores dopaminérgicos D_2

tos: hepatocitos, células de Kupffer, células estrelladas y células endoteliales⁽¹⁾.

Los radicales libres ocasionan la peroxidación de los componentes lipídicos de la membrana celular a la vez que oxidan también a proteínas y ácidos nucleicos. El conocimiento de los daños derivados de la actuación de estos radicales sobre el organismo humano y en particular sobre el hígado, donde alcanzan altas concentraciones, fue determinante a la hora de plantear por distintos grupos de investigadores el estudio de la potencialidad antioxidante de los extractos de cardo mariano, la silimarina y su principal componente, la silibinina y, por tanto, de su posible efecto beneficioso en distintas alteraciones hepáticas en las que se encuentran implicados.

La silimarina presenta actividad antirradicalaria frente a diferentes radicales libres, tales como el 1,1-difenil-picrilhidrazilo (DPPH) y el 2,2-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico) (ABTS), a la vez que ha demostrado su acción antioxidante en otros sistemas, por ejemplo por su capacidad de captación de radicales libres de oxígeno y de quelación de aniones ferrosos (Fe^{2+}). Además, la silimarina inhibe en un 82,7% la peroxidación lipídica del ácido linoleico⁽⁵⁾.

El conjunto de los resultados obtenidos en numerosos ensayos *in vitro* e *in vivo*, han permitido demostrar el efecto antioxidante tanto de la silimarina como de la silibinina, las cuales, a pesar de no ser buenos captadores de radical superóxido ni de H_2O_2 , reaccionan rápidamente con el radical hidroxilo, disminuyendo así la peroxidación lipídica⁽⁶⁾. Al mismo tiempo, restauran y potencian las enzimas antioxidantes endógenas superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GSHPx) en condiciones de estrés oxidativo, conduciendo a un incremento de la concentración de glutatión (GSH) intracelular⁽⁷⁾.

Esta actividad antirradicalaria ha sido igualmente puesta de manifiesto en ensayos *in vivo* en los que los animales de experimentación fueron sometidos a la administración intraperitoneal de tetracloruro de carbono (CCl_4), cuyo daño transcurre a través de la formación de radicales libres. El tratamiento con un extracto etanólico de cardo mariano dio lugar a un descenso altamente significativo de los valores anormalmente elevados de enzimas hepáticas por el CCl_4 , a la vez que se incrementaron los niveles de glutatión⁽⁸⁾.

En cuanto a la silibinina, sus efectos antioxidantes han sido puestos de manifiesto en todos los modelos celulares estudiados (células de Kupffer, hepatocitos, HepG2, mitocondrias aisladas, así como en modelos de isquemia-reperfusión). La silibinina actúa como antioxidante debido

TABLA 2. Principales actividades farmacológicas descritas para el fruto del cardo mariano y sus componentes, en especial la silimarina.

ción, hidroxilación, etc) y de la fase II (formación de sulfuro y glucuronos-conjugados). Para ello, las sustancias liposolubles, tras ser absorbidas en el tracto intestinal acceden a la glándula hepática en donde son transformadas en sus correspondientes metabolitos hidrosolubles y, por tanto, susceptibles de ser eliminados por vía renal. Ahora bien, hay que tener en cuenta que estos metabolitos pueden resultar lesivos en muchos casos para el hígado, ocasionando en el mismo diversas alteraciones. Entre estos metabolitos se encuentran diversos radicales libres de oxígeno y de nitrógeno, los cuales pueden dañar a distintos elementos hepá-

a que inhibe la formación de radicales libres, se une con distintas especies radicalarias actuando como captador de las mismas, interfiere en la peroxidación de los lípidos de membrana, modulando en consecuencia la permeabilidad de las membranas, e incrementa el contenido intracelular de captadores de radicales. De hecho, en situaciones de estrés oxidativo y nitrosativo, la silibinina inhibe la formación de radicales superóxido y de óxido nítrico (NO), da lugar a un aumento de ATP a través de la fosforilación del ADP, disminuye el contenido en malondialdehído (MDA) y contrarresta la disminución de distintas enzimas antioxidantes: GSH, SOD, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa de forma dosis dependiente. Por otra parte, en un ensayo realizado con monocitos humanos estimulados con miristato de forbol, la silibinina inhibió la producción de peróxido de hidrógeno⁽⁹⁾.

Así mismo, en un modelo *in vivo* de daño hepático, la administración intragástrica de silibinina fue capaz de revertir los valores alterados de peroxidación lipídica, respiración y permeabilidad mitocondrial y muerte celular. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se administró silibinina conjugada con fosfatidilcolina. El complejo silibinina-fosfatidilcolina presenta actividad captadora de distintos radicales libres: hidroxilo, hidroxietilo, lipodienilo, metilo y triclorometilo.

Un derivado oxidado de la silibinina, la dehidrosilibinina (DHS), parece presentar una actividad antioxidante superior a la de la propia silibinina, lo cual podría ser debido a la presencia en la misma de insaturaciones que propiciarían la capacidad de donación de hidrógenos, así como a la mayor liposolubilidad de esta molécula que favorece su interacción con las membranas^(10, 11).

- Aumento de la estabilidad de membrana: citoprotección

La silimarina tiene un efecto regulador sobre la permeabilidad de la membrana celular y mitocondrial, asociado a un incremento de la estabilidad de la membrana en caso de daño por xenobióticos. Esto se debe en parte a sus propiedades antioxidantes, que disminuyen la unión de los radicales libres a los componentes de dichas membranas. También se ha visto que actúa directamente sobre los fosfolípidos de membrana, contribuyendo de esta forma a mantener una fluidez normal de la misma⁽¹²⁾.

Por otra parte, puede prevenir la absorción de toxinas en los hepatocitos por ocupación de los lugares de unión de éstas y por inhibición de diversas proteínas de transporte de membrana. Esto es lo que ocurre con la faloidina y la amanitina^(13,14), toxinas de *Amanita phalloides*.



FIGURA 3. Inflorescencia seca, frutos con vilano. Foto: B. Vana-clocha.

- Aumento de la síntesis de proteínas

La silibinina, administrada vía intraperitoneal produce un notable incremento de ARN microsomal en hígado de rata. No se conoce el mecanismo exacto, aunque parece estar implicada la activación de la polimerasa I. En estudios preclínicos se ha observado que la silibinina estimula la ARN-polimerasa I y el ARN ribosómico, lo que conduce a una formación más rápida de ribosomas y, por tanto, un aumento de síntesis protéica. Esto tiene gran importancia para la regeneración de las células hepáticas y el normal funcionamiento del hígado^(15,16).

- Actividad antifibrótica

Enfermedades hepáticas crónicas, como la cirrosis, cursan con formación de nódulos fibróticos. La fibrosis produce una remodelación de la arquitectura del hígado y conduce a insuficiencia hepática, hipertensión portal y encefalopatía hepática.



FIGURA 4. Frutos de cardo mariano (aquenios sin papus). Foto: Rumarc (Licencia CC).

En la fibrogénesis el hecho más importante es la conversión de células estrelladas hepáticas (HSC) en miofibroblastos. Se ha demostrado que la silimarina y silibinina retardan la activación de las HSC, lo que podría relacionarse con la inhibición que producen sobre la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) ⁽¹⁷⁾. También se ha demostrado la disminución de la fibrogénesis por el descenso que produce la silimarina sobre la expresión de la α -SMA (actina muscular alfa). Esta acción fue puesta de manifiesto en un estudio realizado en ratas intoxicadas con CCl₄ ⁽¹⁸⁾

La α -SMA es considerada un factor importante en la fibrosis hepática, siendo un buen marcador para la detección de miofibroblastos y células estrelladas hepáticas activadas, que preceden a la formación de tejido fibrótico. La reducción en α -SMA se acompaña de disminución en el número de células estrelladas hepáticas activadas y, a su vez, la pérdida de estas células por apoptosis produce disminu-

ción de fibrosis del hígado. Por tanto, la disminución de la fibrosis por la silimarina podría deberse a la promoción de la apoptosis de células estrelladas hepáticas activadas.

En ratas se ha observado que disminuye el contenido en colágeno ⁽¹⁹⁾ y en babuinos, la administración durante tres años, retrasa el desarrollo de la fibrosis inducida por alcohol ⁽²⁰⁾.

- Actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora

Las actividades antiinflamatoria e inmunomoduladora de la silimarina están muy relacionadas con su actuación sobre el hígado, puesto que diferentes alteraciones hepáticas cursan con inflamación o están mediadas por el sistema inmune.

Por una parte, se ha demostrado que la silibinina es capaz de inhibir la 5-lipoxigenasa y la liberación de leucotrieno LTB₄, en células de Kupffer de rata ⁽²¹⁾. Por otra, parece que las bases moleculares de los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de la silimarina/silibinina pueden estar relacionadas con la inhibición del NF- κ B, que regula y coordina la expresión de varios genes implicados en el proceso inflamatorio e inmune ⁽²²⁾. La silimarina, a dosis entre 10 y 100 μ M, inhibe de forma dosis-dependiente la activación de NF- κ B y cinasas relacionadas, mediante la supresión de la fosforilación y degradación de I κ B, bloqueo de la translocación al núcleo de la subunidad p65 y disminución de la transcripción del gen informador dependiente de NF- κ B ^(7, 23).

Para la máxima activación transcripcional de NF- κ B se requiere la fosforilación de la serina NF- κ B. La inhibición de la activación de NF- κ B podría justificarse, al menos en parte, porque la silimarina bloquea de forma parcial la fosforilación de Ser536 sobre la subunidad p65 de NF- κ B. También inhibe parcialmente la traslocación al núcleo de las subunidades p50 y p65 de NF- κ B ⁽²⁴⁾. Con anterioridad, los mismos autores demostraron que un extracto de silimarina (MK-001) era capaz de inhibir en monocitos previamente estimulados con anti-CD3 la expresión del TNF- α ⁽²⁵⁾. Además, en un ensayo realizado con linfocitos mononucleares y linfocitos T obtenidos a partir de la sangre de pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (VHC), se comprobó que la adición de concentraciones mínimas (5 y 40 μ g/mL) de un preparado normalizado en silimarina inhibía de forma dosis-dependiente, la proliferación y la secreción de TNF- α , γ -interferón e IL2 en los linfocitos mononucleares previamente estimulados con anticuerpo monoclonal ⁽²⁶⁾. Esta misma inhibición de la producción de TNF- α ha sido constatada para la silibinina en monocitos estimulados con LPS ⁽⁹⁾.

Una excesiva estimulación del sistema inmune puede conducir a la producción de daño hepático, tal y como ocurre en la hepatitis autoinmune. Esto va a depender de la activación de células T CD4⁺ y, en algunos casos, CD8⁺. La concanavalina A (ConA) administrada a ratones, induce hepatitis autoinmune caracterizada por acumulación de células T CD4⁺, las cuales median la enfermedad hepática. Además de las células T CD4⁺, las células de Kupffer también están implicadas, produciendo gran cantidad de TNF- α que es considerado un tóxico de hepatocitos por inducción de apoptosis. Otras citocinas que parecen implicadas en este modelo incluyen el IFN- γ y distintas interleucinas. El TNF- α y el IFN- γ , además de ser hepatotóxicos, median la inducción intrahepática de iNOS, la cual vía óxido nítrico (NO) juega un papel significativo en el daño hepático. La silibinina es eficaz frente a este modelo de enfermedad hepática, lo cual se demuestra por la inhibición que produce en la síntesis intrahepática de TNF- α , IFN- γ , IL-4 e IL-2, al tiempo que también inhibe la inducción intrahepática de iNOS así como la activación de NF- κ B. Dado que el NF- κ B está implicado en la síntesis de TNF- α , IFN- γ , IL-2 y numerosos mediadores pro-inflamatorios, incluyendo iNOS, la inhibición del NF- κ B es probablemente uno de los principales hechos implicados en la actividad hepatoprotectora de la silibinina. Por otra parte, a concentraciones más elevadas, la silibinina aumenta significativamente la síntesis de IL-10 que actúa protegiendo del daño hepático, contribuyendo igualmente a la actividad hepatoprotectora de la silibinina ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

- Actividad antiviral

La actividad inhibitoria de silibinina A, silibinina B y sus dihidrosuccinatos, así como el preparado comercial Legalon SIL[®], ha sido ensayada en el virus de la hepatitis C (VHC) ARN polimerasa dependiente y en la NS3/4A proteasa. Igualmente, se ha sometido a estudio en un cultivo celular su capacidad de inhibir la replicación del genotipo 1b del VHC. En ambos ensayos se ha podido constatar que todos los compuestos anteriormente citados inhiben el VHC RNA polimerasa dependiente, con valores de la CI₅₀ comprendidos entre 75 y 100 μ M. Ninguno de los compuestos ensayados inhibió la proteasa NS3/4A. Además, ha sido demostrado que la silimarina es capaz de inhibir la unión y entrada del virus a la célula hospedadora. Esto podría explicarse por la estructura hidrofóbica que presentan los componentes de la silimarina, que le permite incorporarse a los lípidos de membrana, consiguiendo la estabilización de las mismas, haciéndolas más resistentes a la fusión del virus. A ello hay que añadir que la silimarina también es

capaz de inhibir la actividad de la polimerasa NS5b, responsable de la replicación del virus de la hepatitis C, lo que contribuye igualmente a justificar su actividad antiviral ^(24, 29-30).

La capacidad de la silimarina para inhibir la proliferación y la secreción de citocinas proinflamatorias de las células T, unida a su efecto antiviral, sugiere la posibilidad de una actuación positiva de este complejo de flavanolignanos en las infecciones por VHC.

- Actividad anticoléstatica

La colestasis consiste en el impedimento total o parcial para la llegada de bilis al duodeno, ya sea por incapacidad para su formación por el hígado o para su flujo por los conductos biliares.

Una serie de estudios han puesto de manifiesto la actividad anticoléstatica de la silimarina, principalmente frente a modelos experimentales de colestasis inducida en ratas por estrógenos y por taurolitocolato. Se demostró en principio que la silimarina, en condiciones fisiológicas, producía en las ratas un aumento del flujo biliar y de sales biliares, principalmente de aquellas que presentan propiedades hepatoprotectoras como el α y β -muricolato (presente en roedores) y ursodesoxicolato. Esto suponía un incremento en el tamaño del pool endógeno de sales biliares ⁽³¹⁾.

En la colestasis inducida en ratas por estrógenos, la silimarina consigue normalizar los niveles incrementados de fosfatasa alcalina (ALP), considerada un marcador sérico de la colestasis, y aumenta el flujo de bilis y de sales biliares al igual que ocurría en condiciones fisiológicas. Además, provoca un incremento en la excreción biliar de HCO₃⁻, lo que indica que actúa también sobre la fracción de flujo biliar independiente de sales biliares ⁽³²⁾.

Cuando la colestasis era inducida por taurolitocolato, la silimarina administrada intraperitonealmente a las ratas en dosis de 100 mg/kg durante cinco días consecutivos, previno la disminución del flujo biliar originada por el taurolitocolato, afectando tanto a la fracción dependiente como a la independiente de sales biliares. En el caso de la fracción independiente se atribuyó al hecho de que la silimarina mejoró la excreción de HCO₃⁻ y glutatión reducido (GSH), ambos parámetros relacionados con dicha fracción de flujo biliar. En cuanto a la fracción dependiente, la silimarina aumentó el tamaño del *pool* de las sales biliares, en concreto muricolatos y ursodesoxicolato, como en casos anteriores, y favoreció la excreción biliar de taurolitocolato, debido posiblemente a la mejora que produce en el sistema de transporte de sales biliares a nivel canalicular.

Esta mejora podría ser explicada por la actuación que tiene la silimarina sobre la bomba expulsora de sales biliares hacia la bilis (Bsep) ⁽³³⁾. No se sabe aún bien cómo actúa, pero algunos resultados muestran que la silibinina es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa, lo que daría lugar a un incremento en los niveles de AMPc, que sería el responsable directo de proteger la Bsep de posibles cambios, debido a que favorece la inserción de esta bomba en la membrana canalicular de los hepatocitos ⁽³⁴⁾.

Por otra parte, en la actividad antiolestásica de la silimarina también es importante la capacidad antioxidante que presenta, puesto que los radicales libres parecen estar implicados en la patogénesis de la colestasis extrahepática ⁽³⁵⁾.

Actividad frente a células cancerosas

En relación con el principal constituyente de la silimarina, la silibinina, numerosos estudios han permitido constatar su efecto sobre la proliferación y apoptosis en distintas líneas celulares cancerosas. Así, se ha descrito el efecto inhibitorio de la silibinina sobre la invasividad de determinadas líneas celulares, sobre la actividad metaloproteínasa 2 (MMP-2) y de la urocinasa activadora del plasminógeno (u-PA). En lo que se refiere a su actuación sobre las MMP, se ha demostrado que la silibinina ejerce un efecto inhibitorio sobre la fosforilación de la Akt así como sobre las cinasas extracelulares 1 y 2, miembros de la familia de las MAPK que juegan un importante papel en la regulación al alza de las MMPs y de la u-PA. La silibinina también inhibe de forma dosis dependiente la activación del NF- κ B, c-Jun y c-Fos. Estos resultados sugieren que la inhibición por la silibinina de la expresión de la MMP-2 y de la u-PA puede transcurrir a través de la supresión de la fosforilación de ERK 1/2 y/o de la proteínasa Akt, lo cual conduciría a una disminución de la capacidad invasiva de las células cancerosas. Por otra parte, la silibinina regula en las células cancerosas muchas de las vías implicadas en la proliferación celular que incluyen a los receptores de distintos miembros de la familia de las tirosincinasas, el receptor androgénico, STATs, al NF- κ B, la regulación del ciclo celular y distintas vías de señalización del proceso apoptótico ⁽³⁶⁾.

Numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* han permitido establecer el papel quimiopreventivo de la silimarina en distintas líneas celulares cancerosas de próstata, pulmón, mama, hígado, piel y vejiga a través de diversos mecanismos. Así, se ha puesto de manifiesto que esta mezcla compleja de flavanolignanos impide la proliferación de las células cancerosas mediante la inhibición de la progresión del ciclo celular en distintas fases del mismo. Sobre la fase G1 del ciclo celular, la silimarina induce a distintos inhibi-

dores del CDK, tales como el Cip1/p21 y el Kip1/p27, a la vez que disminuye el CDK2 y CDK4 y las cinasas asociadas a los mismos, lo cual conduce a una detención del ciclo celular en dicha fase ⁽³⁷⁾. Por otra parte, el principal flavanolignano presente en la silimarina, la silibinina, ocasiona la detención de la fase G2/M a través de un descenso en los niveles de las proteínas pCdc25c, Cd25c, PCdc2 (Tyr 15), Cdc2 y ciclina B1, además de modular otras ciclinas implicadas en la detención del ciclo celular en las fases G1 y G2/M. En un ensayo realizado sobre ratones transgénicos HER-2/neu, que desarrollan espontáneamente carcinomas mamarios, la administración de un complejo de silibinina con fosfatidil colina (IdB 1016) retrasó el desarrollo de estos tumores, el número y la masa de los mismos y las metástasis pulmonares. En los tumores de las glándulas mamarias de los ratones tratados con el complejo de silibinina y fosfatidil colina, se observó que la expresión a la baja del gen HER-2/neu estaba asociado a un aumento en la inhibición de la proliferación celular y del proceso apoptótico ⁽³⁸⁾.

Otro aspecto considerado en la actuación de la silimarina y de la silibinina en los procesos cancerosos, es su capacidad inductora de la apoptosis o muerte celular programada. En este sentido, en experiencias realizadas con una línea celular de carcinoma de laringe (SNU-46), se ha constatado que la adición de silibinina a los medios de cultivo dio lugar de forma dosis-dependiente a un descenso significativo ($p < 0,01$) del crecimiento de las células cancerosas, junto al incremento del proceso apoptótico y disminución de la survivina, molécula inhibidora de la apoptosis que se encuentra presente en distintos tipos de cáncer ⁽³⁹⁾. Por otra parte, en un ensayo realizado sobre un melanoma humano maligno irradiado con ultravioleta, se ha constatado que la silimarina activa la SIRT-1, deacetilasa humana implicada en la supervivencia celular, observándose igualmente una disminución en la actividad de un inhibidor de las caspasas, lo cual permitiría concluir que la silimarina actúa como inhibidor de la apoptosis inducida en células de la piel por la radiación ultravioleta. Además la silimarina produjo un aumento del tiempo en la fase G2/M del ciclo celular, lo cual podría proporcionar a las células sometidas a la radiación UV un mayor tiempo para la reparación eficiente del DNA ⁽⁴⁰⁾.

En las experiencias llevadas a cabo por Mokhtari *et al.* ⁽⁴¹⁾ sobre la línea celular PC-3, con alta capacidad de inducir metástasis, la silibinina dio lugar, de forma dosis y tiempo dependiente, a un efecto inhibitorio de la viabilidad y motilidad de las células PC-3, lo cual podría ser indicativo de un posible efecto antimetastásico de la silimarina.

En el caso de los carcinomas prostáticos se conoce que la transición del epitelio al mesénquima es un paso crucial en la progresión de este tipo de cáncer. En este sentido, se ha constatado que la silibinina da lugar a la regulación al alza de la citoqueratina-18, mientras que regula a la baja a vimentina y a la MMP-2, lo cual es consistente con la reversión del tipo de carcinoma mesenquimático al epitelial. Además, la silibinina puede inhibir la translocación del NF- κ B p50 a través de la regulación al alza de la proteína I κ B α , lo cual podría llevar a la regulación a la baja de la expresión de los dos principales reguladores del paso del fenotipo epitelial al mesenquimático, los factores de transcripción ZEB1 y SLUG. La silimarina ha demostrado ser capaz de actuar sobre las propiedades invasivas de las células metastásicas del cáncer prostático ⁽⁴²⁾, así como de modular el desequilibrio entre la supervivencia celular y la apoptosis interfiriendo en la expresión de los reguladores del ciclo celular y de las proteínas implicadas en el fenómeno apoptótico ⁽⁴³⁾.

Efecto sobre el hueso

En ensayos realizados con ratas ovariectomizadas, la administración de silimarina previno la pérdida ósea ⁽⁴⁴⁾. El efecto positivo que se observa en este modelo de osteoporosis experimental puede ser debido, al menos en parte, a su comportamiento como fitoestrógeno, con unión preferente sobre los receptores estrogénicos β , demostrada previamente por Seidlova-Wuttke *et al.* ⁽⁴⁵⁾, los cuales demostraron igualmente que la administración de silimarina a los animales de experimentación daba lugar a un incremento del TGF β 1, factor implicado en la actividad proliferativa de los osteoblastos derivada de la estimulación de los receptores estrogénicos presentes en el hueso. Por otra parte, los resultados procedentes de distintas investigaciones han mostrado el efecto inhibitorio de la silibinina sobre la osteoclastogénesis. Esta actuación de la silibinina en la formación de los osteoclastos se encontraría mediada por su efecto inhibitorio sobre dos factores que desempeñan un importante papel en este proceso, el RANKL y el TNF- α , cuya activación da lugar a una cascada de señales implicadas en la formación de los osteoclastos ⁽⁴⁶⁾. En el caso del RANKL su inhibición por la silibinina es debida, al menos en parte, a la supresión de la expresión del factor de transcripción NFATc1 así como de la del receptor asociado al osteoclasto (OSCAR), los cuales favorecen la osteoclastogénesis a través de una regulación positiva del RANKL ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Neuroprotección

En la enfermedad de Alzheimer, los depósitos de péptidos β -amiloides se encuentran íntimamente asociados al es-



FIGURA 5. Inflorescencia de cardo mariano. Foto: B. Vanaclocha.

trés oxidativo y a la respuesta inflamatoria neuronal. La demostrada actividad antioxidante y reductora de la respuesta inflamatoria de la silibinina ha dado lugar al planteamiento de distintas investigaciones en las que se ha intentado poner de manifiesto los mecanismos a través de los cuales podría transcurrir su posible efecto neuroprotector frente al daño inducido por el β -amiloide. Así, en ratones sometidos a una inyección intracerebroventricular del péptido β -amiloide 25-35, a los que se administró silibinina desde el día 0 de la experiencia, se observó que este flavanolignano atenuaba los déficits de memoria inducidos por el péptido, a la vez que inhibía en la amígdala y el hipocampo el aumento de los niveles de nitrotirosina, consecuencia igualmente de la administración del péptido 25-35 y cuyo incremento se correlaciona de forma negativa con la memoria. Además, la silibinina inhibió la sobreexpresión de la iNOS y del TNF- α inducida por el péptido en las citadas regiones cerebrales. Estos datos sugieren que la

silibinina atenúa los daños inducidos en la memoria por el péptido a través de una mejora en el estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria a que da lugar el citado péptido^(50, 51). Por otra parte, en un modelo experimental semejante al anterior, se ha constatado que la silibinina, además de mejorar el deterioro en la memoria causado por la administración del β -amiloide, ocasiona una disminución del acúmulo en el hipocampo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBAR's) junto con la depleción de glutatión, sin actuación sobre la actividad locomotora⁽⁵⁰⁾.

En un modelo animal de daño isquémico agudo, en el que se estudió el posible efecto protector de la silimarina y de la silibinina frente a las consecuencias de la isquemia/reperfusión, se observó que la silimarina reducía, de forma dosis dependiente, la aparición de infarto cerebral entre un 16 y un 40% y que mejoraba los déficits neuronales en las ratas sometidas a tratamiento con la mezcla de flavanolignanos. Además, se constató que determinados marcadores relacionados con el daño neuronal por isquemia/reperfusión como son los peróxidos lipídicos, las proteínas nitrosiladas y el estrés oxidativo, se encontraban disminuidos en el grupo de ratas tratadas con silimarina. Igualmente se observó una disminución en la expresión de determinados enzimas asociados al proceso inflamatorio (iNOS, COX₂, MPO) y de ciertos factores transcripcionales como NF- κ B, STAT-1, así como de la producción de citocinas proinflamatorias (IL1, TNF- α).

Además, en un estudio *in vitro* realizado con células microgliales, se demostró que la silimarina era capaz de inhibir la producción de óxido nítrico y de anión superóxido, posiblemente por interferencia con la translocación nuclear y la activación del NF- κ B, lo cual puede ser consecuencia de que la silimarina, según se ha demostrado en tejido cerebral de ratas isquémicas, inhibe la degradación de la fracción I κ B, lo cual impediría la traslocación nuclear del NF- κ B. De acuerdo con estos datos, los autores⁽⁵²⁾ sugieren que la silimarina protege el tejido cerebral de las ratas sometidas a daño isquémico a través de la mejoría del estrés oxidativo y nitrosativo y del daño inflamatorio, impidiendo igualmente la activación de los factores de transcripción proinflamatorios (NF- κ B y STAT-1).

Antiaterogénesis

El efecto de la silimarina sobre el proceso aterogénico ha sido puesto de manifiesto en distintos ensayos *in vitro* e *in vivo*. Así, en un modelo experimental en el que se emplearon ratas alimentadas con una dieta rica en colesterol, la adición de silimarina a dicha dieta produjo una reducción dosis dependiente en la concentración del colesterol

hepático junto a un descenso significativo en los niveles plasmáticos de LDL y VLDL, acompañado de un incremento en los valores de HDL y de una prevención parcial de la reducción en glutatión reductasa inducida por la dieta rica en colesterol⁽⁵³⁾. Por otra parte, se ha podido constatar que la administración de silibinina a ratas hipertensas con oclusión coronaria aguda, dio lugar a un significativo efecto cardioprotector en comparación con el grupo control, ya que en los animales de experimentación tratados con silibinina se produjo una disminución en distintos parámetros tales como la tasa de mortalidad, presión arterial, incidencia de arritmias, gravedad de la hipertrofia ventricular y de áreas de infartación⁽⁵⁴⁾.

Secreción láctea

En un ensayo *in vivo*, en el que se administró a ratas hembras (v.o.) una dosis diaria comprendida entre 25 y 200 mg/kg de peso corporal de un preparado normalizado (Silymarin BIO®) de fruto de cardo mariano, se observó un incremento dosis dependiente en los niveles séricos de prolactina. La administración de 1-10 mg/día de bromocriptina, agonista de los receptores dopaminérgicos D₂ ocasionó un descenso significativo en el incremento de prolactina inducido por el preparado de cardo mariano, lo cual pone de manifiesto que el aumento de la secreción de prolactina tras la administración del preparado de cardo mariano, está mediado, al menos en parte por la actuación de los componentes del cardo mariano sobre los receptores dopaminérgicos D₂⁽⁵⁵⁾.

Ensayos clínicos

Se ha estudiado la eficacia de la silimarina en distintos tipos de alteraciones hepáticas, principalmente en las producidas por alcohol y en las de origen vírico, y se ha encontrado que puede ser de utilidad su empleo en estos casos.

En un meta-análisis publicado en 2005, se incluyen ensayos realizados en pacientes con alteraciones hepáticas originadas por consumo de alcohol y ensayos en pacientes con hepatitis B o C. Se observa un potencial efecto beneficioso del cardo mariano en relación a la mortalidad de los pacientes, si bien dicho efecto no es significativo. En cuanto a marcadores bioquímicos, el cardo mariano disminuyó significativamente la s-bilirrubina y la gamma glutamil transpeptidasa (γ GT). Se concluye que no hay evidencia suficiente para apoyar o rechazar el uso del cardo mariano en pacientes con enfermedad hepática producida por alcohol o por virus⁽⁵⁶⁾.

En pacientes afectados de hepatitis C crónica se han realizado distintos ensayos utilizando cardo mariano o silima-

rina. Los resultados obtenidos en ellos han sido variables aunque parece ser que producen un efecto favorable en la evolución de la enfermedad. Según un estudio realizado por Gordon *et al.* ⁽⁵⁷⁾, el cardo mariano es seguro y bien tolerado, pero no tiene efecto significativo sobre el título VHC-RNA sérico, alanina aminotransferasa sérica (ALT) ni sobre la calidad de vida y bienestar psicológico de los pacientes. Sin embargo, posteriormente se ha demostrado que la silibinina administrada vía intravenosa y a dosis elevadas (10 mg/kg/día) a pacientes afectados de hepatitis C crónica, muestra un significativo efecto antivírico, acompañado de una buena tolerancia ⁽⁵⁸⁾.

Los afectados por hepatitis C presentan niveles elevados de ferritina sérica que puede reflejar una liberación de Fe y ferritina por los hepatocitos dañados. El exceso de Fe en el hígado contribuye al daño hepático por incremento en la formación de ROS y activación de las células estrelladas hepáticas que producen un aumento de la fibrogénesis, potenciando la progresión a la cronicidad del VHC. En pacientes con hepatitis C crónica, la silibinina reduce la ferritina sérica y se comporta como quelante del hierro. Esto podría estar relacionado con las propiedades antioxidantes de la misma. Este flavanolignano, al reducir los niveles de Fe y ferritina, contribuiría a disminuir los niveles de ROS y el daño hepático ⁽⁵⁹⁾.

En relación a la cirrosis hepática, en los ensayos realizados hasta el momento no se observa que la silimarina produzca una mejoría importante en la evolución de la enfermedad respecto al placebo, si bien se observa una menor frecuencia de complicaciones ⁽⁶⁰⁻⁶³⁾. En pacientes con diabetes mellitus sola o asociada a cirrosis hepática, la silimarina y el cardo mariano produjeron una disminución de la glucosa en ayunas, de los niveles de triglicéridos, del colesterol y de la hemoglobina glicosilada ^(64, 65).

Algunos ensayos han utilizado el complejo silibinina-vitamina E-fosfolípidos, en los que se ha evaluado la capacidad antioxidante y antifibrótica de este complejo en pacientes con hígado graso no producido por alcohol y en pacientes con hepatitis C crónica asociada a hígado graso. Los resultados mostraron disminución de los niveles de enzimas hepáticas, de la hiperinsulinemia y de los índices de fibrosis hepática en el grupo tratado con dicho complejo. También se apreció una reducción significativa de la esteatosis en los pacientes con hígado graso no afectados por el virus de la hepatitis C ⁽⁶⁶⁾.

En un ensayo clínico en el que participaron pacientes con hepatitis C no respondedores al tratamiento con interfe-

ron/ribavirina y a los que se administró por vía intravenosa distintas dosis de Legalon Sil [®], se observó al cabo de una semana de tratamiento una disminución significativa ($p < 0,001$) y dosis dependiente de la carga viral. El descenso en la carga viral fue más acusado cuando, a partir del octavo día del inicio, se instauró una terapia combinada de SIL IV, interferón y ribavirina, de tal forma que al cabo de doce semanas, la carga viral fue indetectable en el 35% de los pacientes ⁽⁵⁸⁾. La monoterapia con SIL IV fue bien tolerada por los participantes en el ensayo.

En intoxicación por el hongo *Amanita phalloides*, a pesar de no existir ensayos clínicos, la utilización de la silibinina está justificada por los datos de que se dispone, observándose una disminución de la mortalidad producida por el hongo ⁽⁶¹⁾.

Los datos obtenidos a partir de un ensayo clínico de seis meses de duración en el que tomaron parte 37 pacientes afectados de cáncer de próstata, y que tenía como objetivo investigar el posible efecto beneficioso de la administración conjunta de silimarina y de un preparado de selenio, mostraron que el grupo tratado, en relación con el grupo placebo, experimentaba una mejoría significativa en la puntuación de la calidad de vida (QoL), sin modificación de los valores plasmáticos de testosterona y del status antioxidante de los pacientes, con disminución de los valores de las LDL y del colesterol total; teniendo en cuenta que tanto el LDLc como el colesterol total son considerados como marcadores de la progresión del carcinoma prostático, la disminución de sus valores tras el tratamiento con silimarina y selenio podría apuntar hacia un efecto positivo en la reducción de la progresión de este tipo de carcinoma ⁽⁶⁷⁾.

En cuanto a la eficacia de la silimarina como galactagoga, en un ensayo clínico doble ciego frente a placebo, de 63 días de duración y en el que participaron 50 mujeres lactantes, a las que se administró diariamente por vía oral 420 mg de silimarina micronizada, se observó que la silimarina produce un claro efecto galactagogo, ya que el incremento en el volumen de leche en relación con el día de inicio del ensayo fue del 85,94% para el grupo tratado con silimarina, mientras que en el grupo placebo el aumento fue del 32,09%. El estudio nutricional de la leche producida puso de manifiesto que la administración de silimarina no alteró la calidad de la leche materna ⁽⁶⁸⁾.

Los resultados y características de los principales ensayos clínicos realizados hasta el momento, se recogen en la TABLA 3.

Autores, año, referencia	Patología	Diseño, duración, dosis	Resultado
Rambaldi A, <i>et al</i> , 2005 ⁽⁵⁶⁾	Alteraciones hepáticas por alcohol (cirrosis, fibrosis, hepatitis y/o esteatosis), hepatitis B o C	Revisión con meta-análisis. Incluye 13 ensayos clínicos aleatorizados de distinta calidad metodológica en los que participaron un total de 915 pacientes. La duración media de los ensayos fue de 6 meses.	Los escasos ensayos de alta calidad no aportan evidencia suficiente para el uso del cardo mariano en estas patologías. Sin embargo, se observa una cierta reducción de la mortalidad debida a complicaciones hepáticas y una disminución significativa de bilirrubina y γ GT. No se observan efectos adversos. Es seguro y bien tolerado.
Gordon A, <i>et al</i> , 2008 ⁽⁵⁷⁾	Hepatitis C crónica	Aleatorizado, a doble ciego, controlado frente a placebo, cruzado. 24 pacientes. 600 y 1200 mg/día de extracto de fruto de cardo mariano con 80% de silimarina, durante 12 semanas.	El fruto de cardo mariano es seguro y bien tolerado, pero no produce efectos significativos sobre el título VHC-RNA sérico, sobre la ALT (GPT) sérica ni sobre la calidad de vida y bienestar psicológico de los pacientes.
Ferenci P, <i>et al</i> , 2008 ⁽⁵⁸⁾	Hepatitis C crónica	Primer estudio: 16 pacientes recibieron 10 mg/kg/día de silimarina, vía i.v. durante 7 días. Segundo estudio: 20 pacientes recibieron 5, 10, 15 ó 20 mg/kg/día de silimarina, vía i.v., durante 14 días.	En el primer estudio se produjo una disminución significativa del título VHC-RNA sérico. En el segundo se observó que la disminución de la carga vírica con la silimarina era dosis-dependiente.
Bares JM, <i>et al</i> , 2008 ⁽⁵⁹⁾	Hepatitis C crónica	Estudio con 37 pacientes, aleatorizado para dosis de 120, 240 y 360 mg de silibinina, administradas, tres veces al día, por vía oral, durante 12 semanas.	Los resultados muestran que, al final del tratamiento, hay una reducción significativa de la ferritina sérica en pacientes con hepatitis C crónica, sobre todo en aquéllos afectados de fibrosis en estado III o IV. Esta reducción del hierro almacenado contribuiría a la disminución del daño hepático por reducción de radicales libres de oxígeno y de la activación de células estrelladas hepáticas. La silibinina fue segura y bien tolerada a dosis superiores a 1.080 mg/día.
Kalantari H, <i>et al</i> , 2011 ⁽⁶⁰⁾	Hepatitis C crónica	Estudio prospectivo auto-controlado. 55 pacientes. 630 mg/día de silimarina, durante 24 semanas.	La silimarina disminuyó significativamente las transaminasas séricas en los pacientes, mostrando nueve de ellos un título VHC-RNA sérico negativo después del tratamiento. También disminuyó la fibrosis y mejoró la calidad de vida de los pacientes.

TABLA 3. Selección de estudios clínicos y revisiones realizadas con fruto de cardo mariano o sus constituyentes.

Autores, año, referencia	Patología	Diseño, duración, dosis	Resultado
Tamayo C, <i>et al</i> , 2007 ⁽⁶²⁾	Hepatitis C crónica. Cirrosis hepática por alcohol	Revisión 2002-2006. Incluye 8 ensayos clínicos.	<p>En hepatitis C crónica, 420 mg/día de silimarina mejoran los síntomas y el estado de salud general de los pacientes, aunque no previenen complicaciones. No se aprecian efectos frente al virus, incluso con dosis superiores.</p> <p>En cirrosis hepática, se observa principalmente el efecto antioxidante de la silimarina. Cuando esta cirrosis se asocia con diabetes tipo II, la silimarina mejora el perfil glicémico comparado con placebo, reduce la glucosa en ayunas y los niveles séricos de triglicéridos.</p> <p><i>S. marianum</i> se muestra bastante seguro, aunque la seguridad y eficacia en niños y mayores de 65 años no ha sido establecida. Los efectos adversos se limitan a un efecto laxante, con dosis elevadas. Se observa alguna reacción alérgica leve.</p>
Saller R, <i>et al</i> , 2008 ⁽⁶¹⁾	Hepatitis crónica, cirrosis	Meta-análisis sobre evidencia clínica para la silimarina. Incluye 19 ensayos, 11 a doble ciego y 8 a simple ciego.	La evidencia clínica del efecto terapéutico de la silimarina en afecciones hepáticas como hepatitis crónica y cirrosis es escasa. Se observa una disminución de la ALT (GOT) en alteraciones del hígado provocadas por alcohol y un descenso de la mortalidad en cirrosis hepática, mayoritariamente alcohólica. Como conclusión, este estudio considera razonable el uso de la silimarina como soporte en la terapia de intoxicación por <i>Amanita phalloides</i> y en cirrosis hepática alcohólica.
Loguerco C, <i>et al</i> , 2007 ⁽⁶⁶⁾	Hígado graso no inducido por alcohol (grupo A) Hígado graso no inducido por alcohol asociado a hepatitis C crónica (grupo B)	Estudio piloto con control no tratado. 85 pacientes: 59 grupo A y 26 grupo B. Complejo silibina + fosfatidilcolina + vitamina E en dosis de 376 + 776 + 360 mg/día, durante 6 meses.	Se observa una mejora en los niveles plasmáticos de ALT (GOT) y γ GT y en los índices de fibrosis hepática. El complejo también reduce de forma significativa la esteatosis.
Di Pierro F, <i>et al</i> , 2008 ⁽⁶⁸⁾	Lactancia materna	Estudio a doble ciego, aleatorizado frente a placebo. 50 mujeres lactantes sanas. 420 mg/día de silimarina. Duración del ensayo 63 días .	Se observa un aumento del 85,94% en la producción de leche en el grupo tratado frente al 32,09% del grupo placebo. No afectación de la calidad de la leche y buena tolerancia.

TABLA 3. Continuación.

Seguridad

Interacciones y contraindicaciones

No se han descrito

Precauciones de uso

El suplemento a la segunda edición de ESCOP⁽⁴⁾ incluye entre sus precauciones de uso la recomendación del empleo de preparados de cardo mariano tan solo bajo control médico; de acuerdo con el limitado número de datos clínicos de que se dispone a este respecto, no se han observado efectos adversos durante el embarazo ni en los recién nacidos.

Toxicidad

Los resultados procedentes de un amplio y reciente estudio⁽⁶⁹⁾ sobre la toxicidad y carcinogénesis del cardo mariano, realizado sobre ratas y ratones a los que se administraron distintas dosis de un extracto de cardo mariano que contenía un 65% de silimarina, pusieron de manifiesto que en el tratamiento a largo plazo (dos años) no solo no se observó una mayor incidencia de cáncer respecto al grupo control sino que se describió una disminución significativa en la incidencia de fibroadenomas mamarios en las ratas hembras y de carcinomas hepáticos en las ratas macho tratadas. Así mismo se apreció un descenso en la incidencia de hiperplasias en el conducto biliar junto con una disminución de los procesos inflamatorios. Los datos procedentes del estudio a largo plazo sobre ratones, son indicativos del efecto de la silimarina en cuanto a una menor incidencia tanto de los hepatoadenomas celulares como de hepatocarcinomas.

Este mismo estudio acogió un ensayo de mutagénesis sobre *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, con resultados positivos tan solo en una de las cepas de *S. typhimurium* en condiciones de activación exógena de enzimas metabólicos⁽⁶⁹⁾.

Indicaciones y posología

Según la Comisión E, la droga está indicada para tratar trastornos dispépsicos (12-15 g de droga al día, en polvo o en infusión), y para daños hepáticos de origen tóxico, como coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones hepáticas crónicas y cirrosis hepática inducida por alcohol, drogas o toxinas (formulaciones equivalentes a 200 - 400 mg de silimarina, calculada como silibininia).

ESCOP, en su monografía, también incluye como indicación el tratamiento del daño hepático inducido por tóxicos, el tratamiento de fondo en pacientes con inflamación hepática crónica y la cirrosis hepática. Las dosis recomendadas (para adultos, por vía oral), son extractos equivalentes a 154-324 mg de silimarina (calculadas por el método HPLC de la Far-



FIGURA 6. Hojas basales de cardo mariano. Foto: B. Vanaclocha.

macopea Europea) o de 200-420 mg de silimarina (calculadas por espectroscopía UV), divididos en 2-3 dosis⁽⁴⁾.

Algunos datos clínicos hablan a favor de la eficacia de la silimarina en pacientes con trastornos gastrointestinales (reduce el meteorismo y alivia la sensación de tensión y flatulencia en el tubo digestivo). También se ha observado en un estudio, un claro incremento del apetito y aumento de la capacidad física⁽⁷⁰⁾.

Referências bibliográficas

1. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2288-2301.
2. Morazzoni P, Bombardelli E. Silybum marianum (*Carduus marianus*). *Fitoterapia* 1995; 64: 3-42.
3. Kren V, Walterowá D. Silybin and silymarin. Mew effects and applications. *Biomed Papers* 2005; 149: 29-41.
4. ESCOP Monographs. 2ª ed. Suplemento 2009, Thieme, New York 2009; 229-248.
5. Köksal E, Gülçin I, Beyza S, Sarikaya O, Bursal E. In vitro antioxidant activity of silymarin. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2009; 24: 395-405.
6. Mira L, Silva M, Manso CF. Scavenging of reactive oxygen species by silibinin dihemisuccinate. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 753-9.
7. Comelli MC, Mengs U, Schneider C, Prosdociami M. Toward the Definition of the Mechanism of Action of Silymarin: Activities Related to Cellular Protection From Toxic Damage Induced by Chemotherapy. 2007; *Integr Cancer Ther* 6: 120-129.
8. Shaker E, Mahmoud H, Mnaa S. Silymarin, the antioxidant component and Silybum marianum extracts prevent liver damage. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 803-806.

9. Bannwart CF, Peracoli JC, Nakaira-Takahagi E, Peracoli MTS. Inhibitory effect of silibinin on tumour necrosis factor-alpha and hydrogen peroxide production by human monocytes. *Nat Prod Res* 2010; 24: 1747-1757.
10. Gažák R, Sedmera P, Vrbacký M, Vostálová J, Drahota Z, Marhol P et al. Molecular mechanisms of silybin and 2,3-dehydrosilybin antiradical activity—role of individual hydroxyl groups. *Free Rad Biol Med* 2009; 46: 745-758.
11. Katiyar SK, Mantena SK, Meeran SM. Silymarin protects epidermal keratinocytes from ultraviolet radiation-induced apoptosis and DNA damage by nucleotide excision repair mechanism. *PLOS* 2011; 6: e21410.
12. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCl4 liver damage. 1990; *J Appl Toxicol*. 10:275-279.
13. Wellington K, Jarvis B (2001). Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Bio Drugs* 15: 465-489.
14. Tong TC, Hernandez M, Richardson WH, Betten DP, Favata M, Riffenburgh RH et al. Comparative treatment of alpha-amanitin poisoning with N-acetylcysteine, benzylpenicillin, cimetidine, thioctic acid, and silybin in a murine model. *Ann Emerg Med* 2007; 50:282-288.
15. Sonnenbichler J, Zetl I. Biochemical effects of the flavonolignan silibinin on RNA, protein and DNA synthesis in rat liver. *Progr Clin Biol Res* 1986; 213: 319-331.
16. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. 2006; *Indian J Med Res* 124: 491-504.
17. Gebhardt R (2002). Oxidative stress, plant-derived antioxidants and liver fibrosis. *Planta Med* 6: 289-296.
18. Tsai JH, Liu JY, Wu TT, Ho PC, Huang CY, Shyu JC, Hsieh YS, Tsai CC, Liu YC. Effects of silymarin on the resolution of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. 2008; *J Viral Hepat* 15: 508-514.
19. Jia JD, Bauer M, Cho JJ, Ruehl M, Milani S, Boigk G, Riecken EO, Schuppan D. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by down-regulation of procollagen alpha 1(I) and TIMP-1. *J Hepatol* 2001; 35: 392-398.
20. Lieber CS, Leo MA, Cao Q, Ren Ch, DeCarli L. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. 2003; *J Clin Gastroenterol* 37: 336-339.
21. Dehmlow C, Erhard J, de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. 1996; *Hepatology* 23: 749-754.
22. Saliou C, Rihn B, Cillard J, Okamoto T, Packer L. Selective inhibition of NF-kappa B activation by the flavonoid hepatoprotector silymarin in HepG2. Evidence for different activating pathways. 1988; *FEBS Lett* 440: 8-12.
23. Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT, Aggarwal BB. Silymarin suppresses TNF- α induced activation of NF-kappaB, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. *J Immunol* 1999; 163: 6800-6809.
24. Polyak SJ, Morishima Ch, Lohmann V, Pal S, Lee DYW, Liu Y, Graf TN, Oberlies NH. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. *PNAS* 2010; 107: 5995-5999.
25. Polyak SJ, Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Liu Y, Lee DY. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized Silymarin. *Gastroenterology* 2007; 132:1925-36.
26. Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Paschal DM, Apodaca MC, Liu Y. Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 138:671-681.
27. Schümann J, Prockl J, Kiemer AK, Vollmar AM, Bang R, Tiegs G. Silibinin protects mice from T cell-dependent liver injury. *J Hepatol* 2003; 39: 333-340.
28. Al-Anati L, Essid E, Reinehr R, Petzinger E. Silibinin protects OTA-mediated TNF- α release from perfused rat livers and isolated rat kupffer cells. 2009; *Mol Nutr Food Res* 53: 460-466.
29. Wagoner J, Negash A, Kane OJ, Martínez LE, Nahmias Y, Bourne N et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus life cycle. *Hepatology* 2010; 51: 1912-1921.
30. Ahmed-Belkacem A, Ahnou N, Barbotte L, Wychowski C, Pailier C, Brillet R et al. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology* 2010; 138: 1112-22.
31. Crocenzi FA, Pellegrino JM, Sánchez Pozzi EJ, Mottino AD, Rodríguez Garay EA, Roma MG. Effect of silymarin on biliary bile salt secretion in the rat. 2000; *Biochem Pharmacol* 59: 1015-1022.
32. Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ, Pellegrino JM, Favre CO, Rodríguez Garay EA, Mottino AD, et al. Beneficial effects of silymarin on estrogen-induced cholestasis in the rat: a study in vivo and in isolated hepatocyte couplets. 2001; *Hepatology* 34: 329-339.
33. Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ, Pellegrino JM, Rodríguez Garay EA, Mottino AD, Roma MG. Preventive effect of silymarin against tauroolithocolato-induced cholestasis in the rat. 2003; *Biochem Pharmacol* 66:355-364.
34. Crocenzi FA, Basiglio CL, Pérez LM, Portesio MS, Sánchez Pozzi EJ, Roma MG. Silibinin prevents cholestasis-associated retrieval of the bile salt export pump, Bsep, in isolated rat hepatocyte couplets: possible involvement of cAMP. 2005; *Biochem Pharmacol* 69: 1113-1120.
35. Hagymási K, Kocsis I, Lugasi A, Fehér J, Blázovics A. Extrahepatic biliary obstruction: can silymarin protect liver function? *Phytother Res* 2002; 16: S78-S80.
36. Li L, Zeng J, Gao Y, He D. Targeting silibinin in the antiproliferative pathway. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010; 19:243-55.
37. Ramasamy K, Agarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer letters* 2008; 269: 352-362.
38. Provinciali M, Papalini F, Orlando F, Pierpaoli S, Donnini A, Morazzoni P et al. Effect of the Silybin- Phosphatidylcholine Complex (IbB 1016) on the Development of Mammary Tumors in HER-2/neu Transgenic Mice. *Cancer Res* 2007; 67: 2022-9.
39. Bang CI, Paik SY, Sun DI, Joo YH, Kim MS. Cell growth inhibition and down-regulation of survivin by silibinin in a laryngeal squamous cell carcinoma cell line. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117: 781-5.
40. Li LH, Wu LJ, Tashiro SI, Onodera S, Uchiyama F, Ikejima T. Activation of the SIRT1 pathway and modulation of the cell cycle were involved in silymarin's protection against UV-induced A375-S2 cell apoptosis. *J Asian Nat Prod Res* 2007; 9: 245-52.
41. Mokhtari MJ, Motamed N, Shokrgozar MA. Evaluation of silibinin on the viability, migration and adhesion of the human prostate adenocarcinoma (PC-3) cell line. *Cell Biol Int* 2008; 32:888-92.

42. Wu K, Zeng J, Li L, Fan J, Zhang D, Xue Y et al. Silibinin reverses epithelial-to-mesenchymal transition in metastatic prostate cancer cells by targeting transcription factors. *Oncol Rep* 2010;23: 1545-52.
43. Roy S, Kaur M, Agarwal C, Tecklenberg M, Sclafani RA, Agarwal R. p21 and p27 induction by silibinin is essential for its cell cycle arrest in prostate carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 2007; 6: 2696-2707
44. El-Shitany NA, Hegazy S, El-Desoky K. Evidences for antiosteoporotic and selective estrogen receptor modulator activity of silymarin compared with ethinylestradiol in ovariectomized rats. *Phytomedicine* 2010; 17: 116-125
45. Seidlova -Wuttke D, Becker T, Christoffel V, Jarry H, Wuttke W. Silymarin is a selective estrogen receptor b (ERb) agonist and has estrogenic effects in the metaphysis of the femur but no or anti-estrogenic effects in uterus of ovariectomized (ovx) rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 179-188.
46. Kim JH, Kim K, Jin HM, Song I, Youn BU, Lee J, Ki N. Silibinin Inhibits Osteoclast Differentiation Mediated by TNF Family Members. *Mol Cells* 2009; 28: 201-207
47. Kim K, Kim JH, Lee, J, Jin HM, Lee SH, Fisher DE et al. Nuclear factor of activated T cells c1 induces osteoclast-associated receptor gene expression during tumor necrosis factor-related activation induced cytokine-mediated osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 2005; 280: 35209-35216.
48. Koga T, Inui M, Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E et al. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature* 2004; 428: 758-763.
49. Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev. Cell* 2002; 3: 889-901.
50. Lu P, Mamiya T, Lu L, Mouri A, Niwa M, Hiramatsu M et al. Silibinin Attenuates Amyloid β 25-35 Peptide-Induced Memory Impairments: Implication of Inducible Nitric-Oxide Synthase and Tumor Necrosis Factor α in Mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 319-326
51. Lu P, Mamiya T, Lu LL, Mouri A, Zou LB, T Nagai T et al. Silibinin prevents amyloid b peptide-induced memory impairment and oxidative stress in mice. *Brit J Pharmacol* 2009; 157, 1270-1277
52. Houb YC, Lioue KT, Chern CM, Wang YH, Liaoi JF, Chang S et al. Preventive effect of silymarin in cerebral ischemia-reperfusion-induced brain injury in rats possibly through impairing NF- κ B and STAT-1 activation. *Phytomedicine* 2010; 17: 963-973
53. Krecman V, Skottová N, Walterová D, Ulrichová J, Simánek V. Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Planta Med* 1998; 64: 138-142
54. Chen H, Chen SC, Zhang TH, Tian HC, Guan Y., Su DF. Protective effects of silybin and tetrandine on the outcome of spontaneously hypertensive rats subjected to acute coronary artery occlusion. *Int J Cardiol* 1993; 41: 103-108
55. Capasso R, Aviello A, Capasso F, Savino F, Angelo A, Izzo AA, Lembo F, Borrelli F. Silymarin BIO-Cs, an extract from *Silybum marianum* fruits, induces hyperprolactinemia in intact female rats. *Phytomedicine* 2009; 16: 839-844
56. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinto G, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group. Review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2583-2591.
57. Gordon A, Hobbs DA, Bowden DS, Bailey MJ, Mitchell J, Francis AJP, Roberts SK. Effects of *Silybum marianum* on serum hepatitis C virus RNA, alanine aminotransferase levels and well-being in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 275-280.
58. Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, Rutter K, Beinhardt S, Hofer H et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2008; 135: 1561-1567.
59. Bares JM, Berger J, Nelson JE, Messner DJ, Schildt S, Standish LJ, Kowdley KV. Silybin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 937-944.
60. Kalantari H, Shahshahan Z, Hejazi M, Ghafghazi T, Sebghatolahi V. Effects of *Silybum marianum* on patients with chronic hepatitis C. *Journal of Research in Medical Sciences* 2011;6 (3): 287-290.
61. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61: 2035-2063.
62. Tamayo C, Diamond S. Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.). *Integr Cancer Ther* 2007; 6: 146-157.
63. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present and future. *Phytother Res* 2010; 24: 1423-1432.
64. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Long term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* 1997; 26: 871-879.
65. Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, Fakhrazadeh H, Radjabipour B, Toliat T, Raza M. The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phytother Res* 2006; 20: 1036-1039.
66. Loguercio C, Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, de Sio I, Di Leva A et al. The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2387-95.
67. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, Student V, Krajicek M, Vrbovkova J, Simanek V. The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy. a six month placebo-controlled double-blind clinical trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Rep* 2010; 154:239-244.
68. Di Pierro F, Callegari A, Carotenuto D, Tapia MM. Clinical efficacy, safety and tolerability of BIO-C (micronized Silymarin) as a galactagogue. *Acta Biomed* 2008; 79: 205-210
69. Dunnick JK, Nyska A, Bishop JB, Bucher JR, Chabra RS, Foster PM et al. Toxicology and carcinogenesis studies of milk thistle extract (CAS No. 84604-20-6) in FR44/N rats and B6C3F1 mice (Feed studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 2011; 565: 1-177.
70. The Complete German Commission E Monographs. Blumenthal E, (ed.). Austin: American Botanical Council, 1998, pág. 169.