

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

La kava, Piper methysticum: Historia y Actualidad

Dayra García Álvarez

Tutor: Israel Pérez Vargas

(Departamento de Botánica, Ecología y Fisiología Vegetal)

Junio 2022

Resumen

Piper methysticum G. Forst, es una especie dioica del grupo de las angiospermas perteneciente a la familia *Piperaceae*. Originaria del Pacífico Sur, su uso por los indígenas de esta zona se remonta a más de 2.000 años.

Empleado tradicionalmente en forma de bebida en ceremonias religiosas y como remedio curativo para algunas enfermedades menores, su uso se ha extendido hacia occidente. Se comercializan extractos o cápsulas que contienen sus principios activos para tratar fundamentalmente problemas de ansiedad, aunque presenta otras muchas propiedades.

Con el presente trabajo se pretende aumentar el conocimiento que se tiene con respecto a este taxón en cuanto a sus principios activos, propiedades y usos a través de la recopilación bibliográfica realizada, además de poder así evaluar su eficacia y seguridad terapéutica.

Palabras clave: kavalactonas, plantas medicinales, productos naturales.

Abstract

Piper methysticum G. Forst, is a dioecious species of the angiosperm group belonging to the *Piperaceae* family. Native to the South Pacific, its use by the indigenous people of this area dates back more than 2.000 years.

Traditionally used as a drink in religious ceremonies and as a curative remedy for some minor illnesses, its use has spread to the Occident. Extracts or capsules containing its active ingredients are commercially available to treat mainly anxiety problems, although it has many other properties.

This study aims to increase knowledge of this taxon in terms of its active compounds, properties and uses through a compilation of the literature, as well as to evaluate its therapeutic efficacy and safety.

Key words: kavalactones, medicinal plants, natural products.

Índice

1. Introducción	4
2. Objetivos	5
3. Material y métodos.....	6
4. Resultados y discusión	7
4.1. Posición sistemática.....	7
4.2. Antecedentes históricos	8
4.3. Descripción	11
4.4. Distribución y ecología.....	14
4.5. Cultivo	15
4.6. Fitoquímica	18
4.7. Propiedades.....	20
4.8. Usos y modo de empleo.....	22
4.9. Aceptabilidad, seguridad y eficacia	25
5. Conclusiones	27
6. Bibliografía.....	28

1. Introducción

Piper methysticum G. Forst, es un arbusto autóctono del Pacífico Sur, destacado por su efecto analgésico o sedante (1). Sus orígenes son inciertos, debido a que son anteriores a la historia escrita de Oceanía (Polinesia). En las Islas del Pacífico Sur, se ha utilizado como bebida ceremonial para dar la bienvenida a los visitantes, para realizar casamientos, o para rituales mitológicos en estas culturas (2).

Tradicionalmente la planta se consumía por medio de una bebida obtenida de sus raíces y rizomas, pero en la actualidad, debido a su éxito, se ha industrializado su producción elaborando cápsulas que ofrecen una alternativa frente a los ansiolíticos convencionales (3) (4) (5).

Es una de las especies incluidas por el CAMP (Conservation Assessment and Management Plan) de la IUCN (Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza) que evalúa el riesgo de amenaza de extinción de la flora medicinal de varias regiones asiáticas (6).



Figura 1. Arbusto de *Piper methysticum* (kava-kava) en estado silvestre.

2. Objetivos

Debido a su importante uso tradicional que se remonta a miles de años y a los numerosos beneficios que se le atribuyen a esta planta, su investigación y conocimiento son necesarios para optimizar y explotar su potencial de cara al futuro.

El objetivo de este trabajo es recopilar la mayor información posible de los diferentes estudios científicos existentes para dar a conocer mejor sus principios activos, así como sus propiedades y diferentes usos (tradicionales y actuales), todo ello haciendo hincapié en la evaluación de su eficacia y seguridad.

3. Material y métodos

Al tratarse de un trabajo de carácter bibliográfico, la información se ha obtenido a través de los recursos disponibles en el Servicio de la Biblioteca ULL (punto Q). Se han empleado, además, los principales buscadores científicos: Scopus, Web of Science (WOS, a través de la Federación Española de Ciencia y Tecnología, FECYT), Pubmed, Google Scholar y las editoriales de bibliografía científica más importantes tales como Elsevier o ScienceDirect. Asimismo, se consultaron diferentes repositorios de información por parte de los autores científicos como ResearchGate.

Al mismo tiempo, utilizamos otras herramientas como son las farmacias y visitamos también herbolarios y viveros en busca de información.



Figuras 2 y 3. Vivero Garden Luz, San Cristóbal de La Laguna (Fotografía: D. García Álvarez).



Figura 4. Herbolario El Alquimista, Arrecife, Lanzarote (Fotografía: D. García Álvarez).

4. Resultados y discusión

4.1. Posición sistemática

Piper methysticum G. Forst, es una angiosperma dicotiledónea según el sistema de clasificación APG IV (Angiosperm Phylogeny Group) (7). Siguiendo a Kadereit en Strasburger (8) su posición sistémica para los rangos superiores es la que se recoge en la siguiente tabla (Tabla 1):

Reino	<i>Plantae</i>
Subreino	<i>Tracheobionta</i>
Superdivisión	<i>Spermatophyta</i>
División	<i>Magnoliophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Subclase	<i>Magnoliidae</i>
Orden	<i>Piperales</i>
Familia	<i>Piperaceae</i>
Género	<i>Piper</i>
Especie	<i>Piper methysticum</i>

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Piper methysticum* (8).

4.2. Antecedentes históricos

Es muy difícil detallar el origen exacto de esta planta porque no hay referencias escritas sobre ella hasta el siglo XVIII, cuando comenzaron los viajes hacia las islas del Pacífico de varios botánicos y naturalistas. Se sabe que era empleada desde hace más de 2.000 años por los indígenas del Pacífico (9), más concretamente de la Polinesia o la Melanesia (zonas cercanas a Papúa Nueva Guinea, las islas Salomón o Vanuatu, hasta Tahití). Tradicionalmente elaboraban una bebida preparada a partir de sus raíces y rizomas que era consumida en ceremonias y fiestas, además de para tratar la ansiedad y la tensión al presentar efectos sedantes (10).

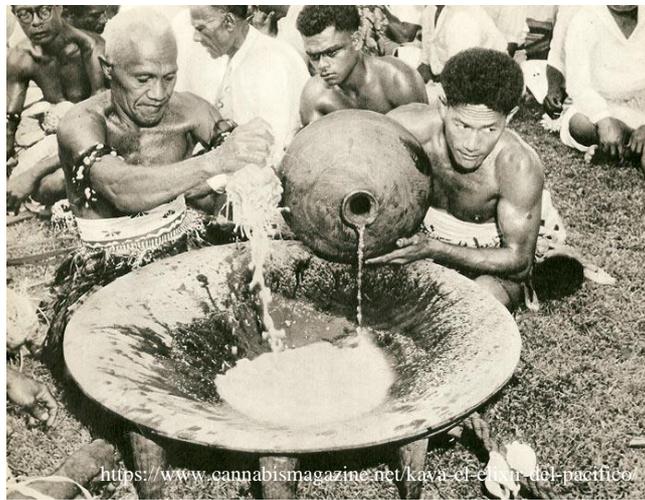


Figura 5. Preparación de la bebida *kava* en tribus de Oceanía.

Desde el punto de vista botánico, la planta fue válidamente descrita por Georg Forster en 1786 en su obra *De plantis Esculentis Insularum Oceani Australis Commentatio Botanica* (11) (12). Sin embargo, fueron D. Scholander y S. Parkinson que acompañaron al capitán James Cook en su primer viaje al Pacífico con el *Endeavour*, los primeros naturalistas que observaron y registraron la planta, de la que hicieron varias ilustraciones (2) (13).



Figura 6. Dibujo a mano de *Piper methysticum*, realizado por Sydney Parkinson (1769).

Existen diferentes grafías o nombres comunes para esta especie en función de la zona geográfica en la que nos encontremos. En Hawái, Tahití y las Marquesas, la k inicial del nombre que ha llegado a nuestros días, *kava*, no existe y la denominan “ava” o “awa”; en Fiyi, existe un término totalmente diferente, “yangona”; en Australia se le conoce como “grog” y en Papúa Nueva Guinea, “wati” en la manera más reconocida para nombrarla. La traducción de todas estas alternativas es similar: “agrio,” “amargo” o “picante”. Algunos autores han llegado a pensar que *kava* es una deformación de la palabra “*kashya*” y que significa “bebida embriagadora” (2) (14) (15).

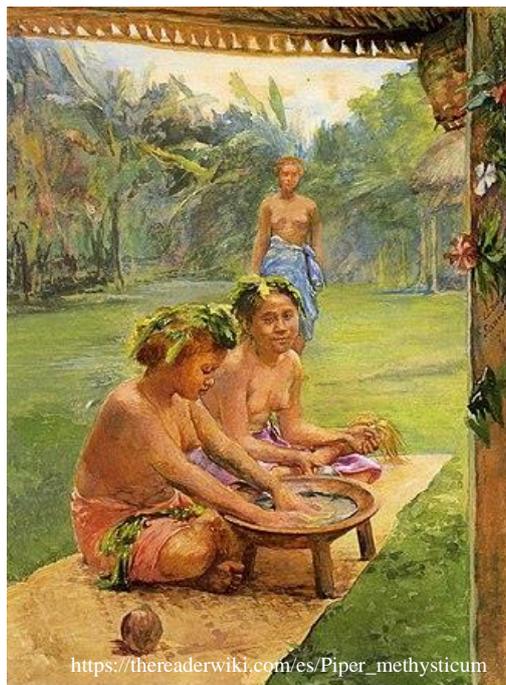


Figura 7. Pintura que muestra a mujeres preparando *kava* (John La Farge (c. 1891)).

Oceanía era una de las pocas áreas culturales donde no existían bebidas alcohólicas. Sin embargo, disponían de otros preparados, como la *kava*, que utilizaban con fines similares. Presentaba numerosos significados simbólicos y un gran número de normas y procedimientos en cuanto a su preparación, distribución y consumo. La *kava* en Oceanía tenía un papel sociológico similar al del peyote en muchas tribus nativas de América del Norte, a la hoja de coca en los pueblos de los Andes sudamericanos o al opio y sus derivados en Oriente (2).

Su uso está muy relacionado con la zona geográfica, la abundancia y la accesibilidad para su recolección. En los lugares donde la *kava* era más escasa, su empleo estaba reservado para los jefes o personas de alto rango social. No obstante, en los lugares donde la planta era abundante formaba parte de la vida diaria, muchos la usaban por placer, otros para relajarse o incluso para embriagarse. También existen referencias de su uso medicinal, donde se trataban inflamaciones del sistema urogenital, la gonorrea y la cistitis, el síndrome de la pubertad femenina y problemas menstruales, migrañas dolorosas, escalofríos y reumatismo (16).



Figura 8. Ceremonia de celebración con *kava*.

4.3. Descripción

Piper methysticum G. Forst, Pl. Esc.: 76 (1786).

Sinónimos: *Piper inebrians* Bertero ex Miq.

Macropiper methysticum (G. Forst.) Miq.

Methysticum methysticum (G. Forst.) A. Lyons

Basándonos fundamentalmente en (2), (17) y (18) podemos decir que se trata de un arbusto dioico, erguido y perenne que puede llegar a crecer hasta 7 metros, aunque es más común que no sobrepase los 2-3 metros.

Las raíces suelen estar bien desarrolladas con rizomas que pueden llegar a pesar entre 2-10 kg, jugosos y ramificados, de color negruzco por fuera y blanquecino en el interior, Fig. 9:



Figura 9. Raíces de *Piper methysticum*.

El tallo erecto suele tener un diámetro de 1-3 cm, es lenticulado y presenta nudos hinchados y cicatrices prominentes. Suele ser verde, con ciertas tonalidades marrones, rojizas o púrpuras oscuras.

Las hojas son bastante prominentes, de unos 20 cm y de morfología cordada (acorazonada). Poseen unas venas alternas que se originan en la base y peciolo con margen entero y ondulado, con ápice agudo, glabro hasta finalmente pubescente, Fig. 10:



Figura 10. Detalle de las hojas de *Piper methysticum*.

Las flores aclamídeas (sin sépalos ni pétalos) están reunidas en inflorescencias axilares u opuestas a las hojas, siempre más pequeñas que estas. Flores masculinas con androceo diándrico (2 estambres). Flores femeninas poco comunes, con un ovario unilocular rematado por un estigma de unos 3-9 cm de largo.

El fruto es una baya pequeña que contiene una semilla que muy rara vez se reproduce.

Aunque la planta es dioica, son muy raros los individuos femeninos y cuando estos existen, las flores, aún polinizándose a mano, no son viables cayéndose antes de producir frutos (16).



Figura 11. Arbusto de *kava*.

En cuanto a sus propiedades organolépticas, cuenta con un sabor amargo, punzante y adormecedor y un olor que puede recordar a un aroma anisado (13) (19).

Tras los estudios de (20) se demuestra desde el punto de vista morfológico, químico y genético que en realidad *Piper methysticum* es un grupo de cultivares estériles seleccionados a partir de mutantes somáticos silvestres de *P. wichmannii*. No obstante, como *P. methysticum* fue descrita primero (1786) que *P. wichmannii* (1910) según el Código de Nomenclatura Botánico, el nombre tendría prioridad. Como la *kava* es una planta importante desde el punto de vista económico y social y con una amplia historia, la inclusión de *P. methysticum* en *P. wichmannii* ocasionaría numerosos problemas prácticos. Seguiremos aquí la clasificación propuesta por (20) quien propone *P. methysticum* var. *methysticum* (la variedad tipo) para los cultivares estériles y *P. methysticum* var. *wichmannii* (DC) Lebot para las poblaciones silvestres (20) (21).

4.4. Distribución y ecología

La distribución de esta especie está ligada al hombre y relacionada con las migraciones de los pobladores del Pacífico. Aunque su origen exacto es incierto, algunos autores sugieren que podrían ser las islas Vanuatu en base a la abundancia de la planta en este territorio (22) (23).

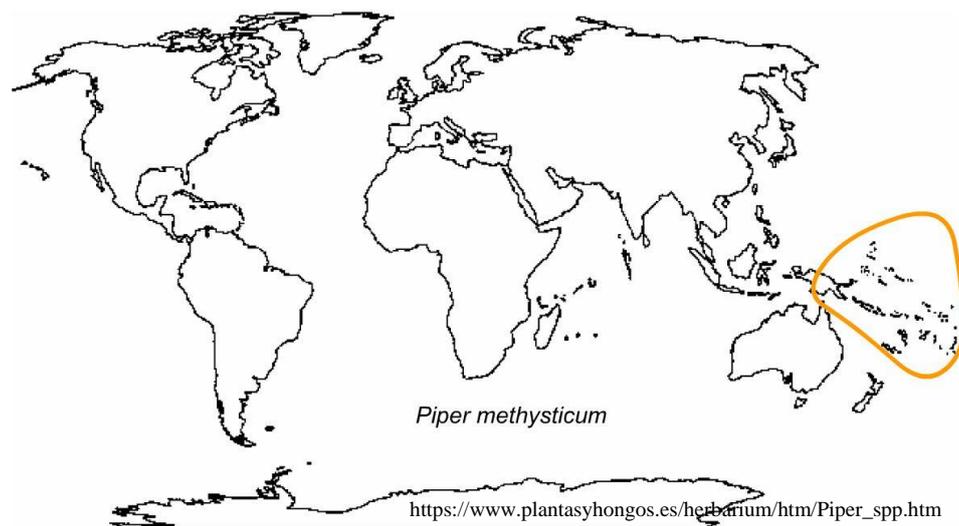


Figura 12. Distribución natural del *kava-kava* por el mundo.

En cuanto a su ecología, la planta se desarrolla en ambientes tropicales con temperaturas de entre 20 y 35°C y una precipitación de más de 2000 mm/año, es decir, en un clima cálido y húmedo. Crece hasta los 1100 metros de altitud y prefiere las zonas inclinadas (laderas) ya que drenan mejor el agua y no hay problemas de encharcamiento (23).

4.5. Cultivo

El Archipiélago de Vanuatu y las islas Fiji son los principales productores de *kava* en la actualidad, siendo a su vez el mayor importador de esta planta Estados Unidos, fundamentalmente los estados de Hawai y California (9) (24).

Debido a su origen tropical, es necesario un clima cálido y húmedo para que la planta se desarrolle correctamente. Prefiere lugares en semisombra y, aunque puede tolerar el viento, es mejor una situación semiprottegida. El suelo adecuado sería uno bien drenado que contenga abundante materia orgánica con un pH ligeramente ácido, de 5,5-6,5 (23).

Debido a que las flores no son viables como se ha comentado anteriormente, la propagación de la planta se realiza a partir de los rizomas de la misma. A medida que van creciendo, se rompen y se plantan en tierra húmeda y bien fertilizada. También se puede propagar utilizando los esquejes de tallos jóvenes y leñosos directamente sobre la tierra sin necesidad de mucho sol (25).



Figura 13. Hábito del cultivo y crecimiento de *kava*.

Se considera que lo mejor para una buena reproducción es que cuente con el espacio físico y profundidad suficiente de suelo suelto, buen drenaje para evitar inhibir el crecimiento de sus raíces y el suficiente riego. Los fertilizantes tradicionales por excelencia son el humus, el estiércol y el guano de ave, además de las cenizas de madera, las conchas pulverizadas o los corales. Algunos de estos siguen siendo utilizados hoy en día por los cultivadores modernos de Vanuatu, ya que son prácticas orgánicas que estipulan en las leyes de cultivo de *kava* de la zona (26).



Figura 14. Tallos plantados en zona muy húmeda.

En cuanto a las plagas, se conoce que en las Islas Fiji y Tonga, estas plantas han sido infectadas por un virus denominado “mosaico del pepino” (CMV), que tiene la característica de ennegrecer las hojas, las raíces o los tallos, inhibiendo el crecimiento o llevándola a una muerte progresiva. Dicho virus pertenece a la familia *Bromoviridae* y se transmite a través de áfidos de forma no persistente, es decir, el virus puede ser adquirido en pocos segundos después de la alimentación del insecto en plantas infectadas y su inoculación en plantas sanas (27), Fig. 15:



Figura 15. Hoja atacada por CMV.

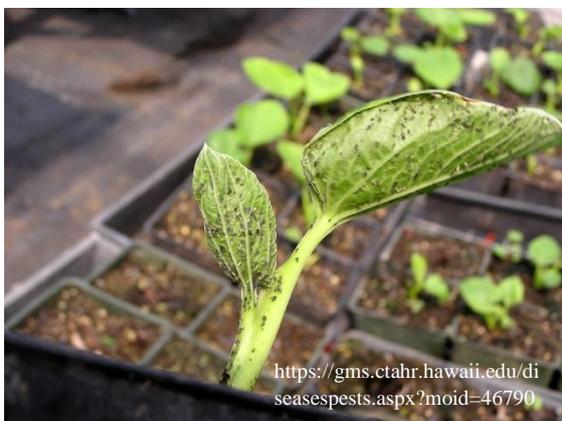


Figura 16. Pulgones en plántulas en cultivo.

Además, se han encontrado plagas de barrenadores, pulgones, cochinillas o gusanos ejército en distintas plantas de cultivo de *kava*, produciendo enfermedades como la pudrición de la raíz, la antracnosis o las manchas foliares (25), Fig. 16:

En las islas Vanuatu se reconocen por ley cuatro tipos de cultivares (28):

- *Noble*. Tienen un largo historial de uso seguro como bebida tradicional. Es el cultivar que se suele emplear para preparar los extractos de *kava* por su quimiotipo terapéutico óptimo. El resto de cultivares tienen efectos demasiado potentes o imprevisibles.
- *Medicinal*. Ha sido utilizado durante mucho tiempo por los herbolarios tradicionales del Pacífico Sur. Está prohibida la exportación de los productos derivados de estas plantas.
- *Tu dei*. Presenta los efectos más potentes, pudiendo durar varios días.
- *Wichmannii* o variedades silvestres.

4.6. Fitoquímica

Los principales constituyentes responsables de las actividades farmacológicas de esta especie se encuentran en las raíces y son las alfa-pironas (mono- o bi- insaturadas, y sustituidas o no), llamadas **Kavalactonas** o Kavapironas, compuestos orgánicos que tienen oxígeno (29).

Las raíces y rizomas de este arbusto contienen en total unas 18 kavalactonas, de las cuales 6 representan el 98% del total (Tabla 2):

Kavalactonas	Concentración media (%)
Kavaína (K)	1.0 – 2.0
Dihidrokaína (DHK)	0.6 – 1.0
Metisticina (M)	1.2 – 2.0
Dihidrometisticina (DHM)	0.5 – 0.8
Yangonina (Y)	1.0 – 1.7
Desmetoxyangonina (DMY)	0.6 – 1.0

Tabla 2. Concentración de Kavalactonas presentes en el rizoma de *P. methysticum* (1).

A su vez, estas sustancias no se encuentran distribuidas de forma homogénea en las raíces. La mayor concentración se encuentra en las más pequeñas o laterales en comparación con las raíces principales. El contenido de kavalactonas disminuye hacia los tallos y hojas de la planta (23), Fig. 17:

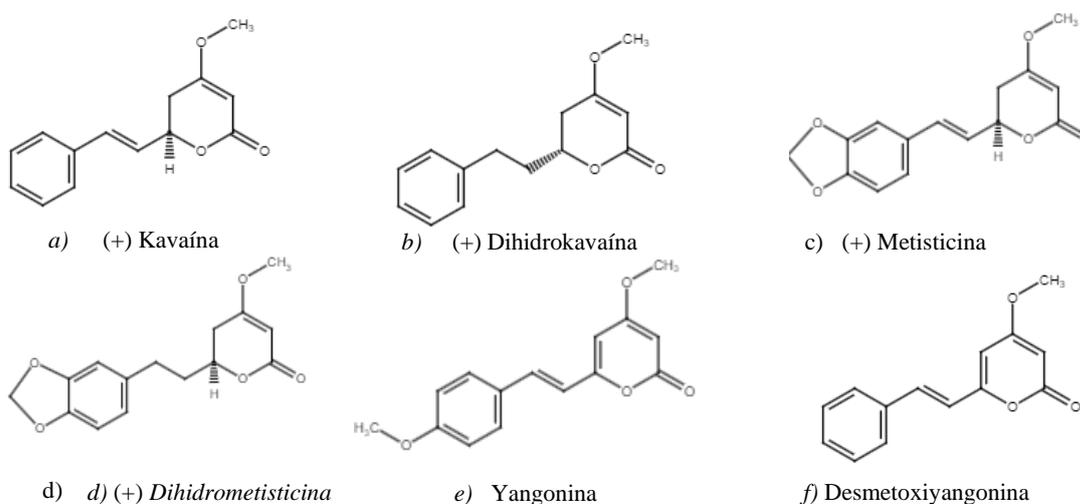


Figura 17 (a, b, c, d, e y f). Estructura química de las kavalactonas. Modificado de (30) (31).

Las raíces contienen además **Chalconas**, que son cetonas aromáticas. Son abundantes en las plantas, siendo precursoras para la síntesis de flavonas, pigmentos ampliamente difundidos en el reino vegetal (29), Fig. 18:

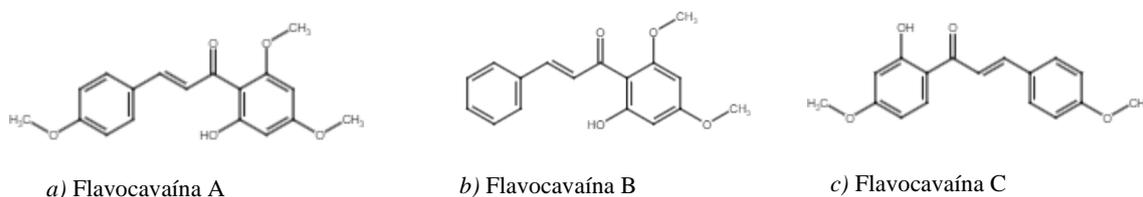


Figura 18 (a, b y c). Estructura química de las Chalconas. Modificado de (31).

Por su parte, las hojas y tallos pelados contienen **Alcaloides** como pipermetistina o awaina (17), Fig. 19:

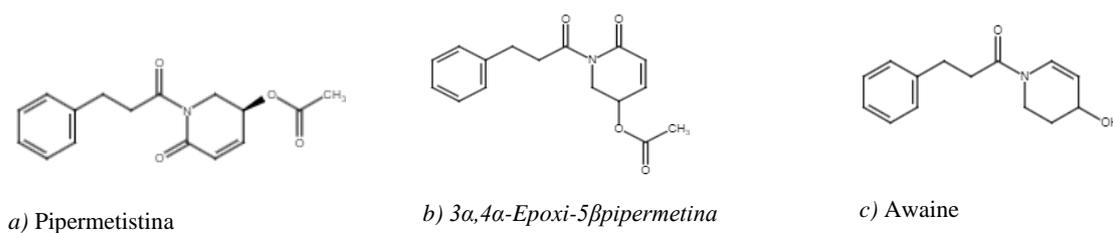


Figura 19 (a, b y c). Estructura química de los Alcaloides. Modificado de (31).

El contenido total de kavalactonas puede variar del 3% al 20% según el tipo de cultivo, los procedimientos de cosecha o de procesamiento, el segmento de la planta escogido, la madurez de la cosecha e incluso la localización geográfica (1) (28).

4.7. Propiedades

A lo largo de la historia, el extracto de *P.methysticum* se ha utilizado para tratar enfermedades, sobre todo las relacionadas con el Sistema Nervioso Central (SNC). Entre sus propiedades podríamos destacar:

Ansiolítica / insomnio: la DHM (dihidrometisticina), pero sobre todo la DHK (dihidrokaavaína), contribuyen a dar una sensación de placer y alivio en el SNC, rebajando con ello los problemas de ansiedad y tensión e induciendo el sueño (32) (33).

Las kavapironas tienen un efecto que se puede comparar con el oxazepam, el bromazepam, o incluso el diazepam, pero en ellas no se han encontrado aún los efectos adversos causados por las benzodiazepinas como pueden ser el deterioro de las funciones cognitivas, la somnolencia, la reducción de la coordinación motora o la dependencia (1).

Analgesia / anestesia: kavaína (K) y la DHK contenida en las raíces actúan como narcóticos, mientras que la metisticina (M) y la DHM, actúan como sedantes (23), lo que hace perder la conciencia o la percepción del dolor.

La kavaína masticada da una sensación de adormecimiento bucal (34) y la DHK y la DHM, administradas en dosis de 120 mg por kilo, son equivalentes a la ingesta de 200 mg de ácido acetil salicílico (ASS) por kilogramo de peso corporal (1). Al actuar de esta manera, puede utilizarse también como relajante muscular (35) (36).

Anticonvulsiva: está asociada a la acción antagonista de las kavalactonas, más concretamente de la K y de la DHM, sobre los canales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio tipo L (1) (35).

Antiinflamatoria: para tratar enfermedades como la artritis o la gota (9), ya que los flavonoides reducen el proceso inflamatorio (37).

Anticancerígeno: Algunos investigadores observaron que en la isla de Fiyi existía una baja incidencia de ciertos tipos de cáncer en comparación con los habitantes de otras islas en las que no era tan usual la bebida de *kava* (28) (38) (39). Dicha bebida posee un

componente capaz de reducir significativamente la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), que es un importante marcador de tumores (1).

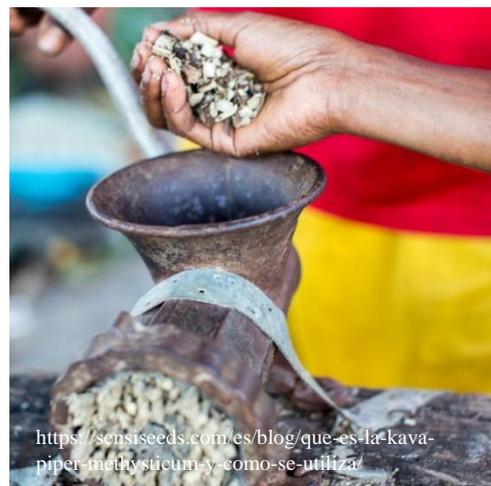
Antitrombótico: se ha demostrado que disminuye la agregación plaquetaria, ya que la K inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX 1), pero que no es selectivo solo a ellas, puesto que también es capaz de inhibir la enzima COX 2, suprimiendo con ello la generación de tromboxano (37).

Neuroprotectora: algunos estudios realizados en ratas sugieren que la M, la DHM y la K, presentan una actividad neuroprotectora al activar los canales de Na⁺ y la dependencia del voltaje en neuronas aisladas del hipocampo (40).

Antiinfecciosa: tradicionalmente se ha usado para tratar infecciones del tracto urinario y también para tratar cistitis crónicas o dificultad al orinar. Además, se han utilizado para tratar enfermedades de transmisión sexual (ETS) como la gonorrea, o como abortivos o anticonceptivos (9) (38), si bien no hay estudios específicos que confirmen esta propiedad antibacteriana.

4.8. Usos y modo de empleo

La *kava* ha sido utilizada de muchas maneras diferentes, bien por diversión o bien para tratar distintas dolencias. Para todo ello, tradicionalmente se preparaba una bebida a base de golpes, machaques, moliendo e incluso masticando y escupiendo los rizomas frescos de la planta, quedando una especie de pasta almidonada a la que se le podía añadir agua o leche de coco dando como resultado un líquido pastoso y amargo (16).



Figuras 20, 21, 22, 23 y 24. Imágenes que muestran cómo preparan los indígenas las raíces de la plata para convertirla en la famosa bebida *kava-kava*.

Además de esta bebida, otras preparaciones tradicionales consistían en infusiones a partir del polvo extraído de las raíces secas. En ocasiones también eran masticadas directamente las raíces crudas y trituradas.



Figura 25. Raíces crudas y trituradas de *kava* que de manera tradicional pueden consumirse masticándolas.



Figura 26. Polvo extraído de las raíces secas de *P. methysticum* con el que se realizan infusiones o té.



Figura 27. Bebida tradicional realizada a base de las raíces y rizomas secos de la planta, mezclados con agua o leche de coco.

Tras el descubrimiento de sus propiedades curativas y el auge en su empleo, se han llevado a cabo distintas preparaciones comerciales: sobres que contienen el polvo de las raíces y están listos para realizar infusiones; cápsulas creadas a base de las kavalactonas halladas en las raíces; o extractos acuosos extraídos de la raíz de la planta y listos para consumir en forma de gotas orales.



Figura 28. Polvo extraído de las raíces de *kava* comercializada en bolsitas listas para realizar infusiones.



Figuras 29 y 30. Cápsulas de suplemento dietético elaborado con extracto de raíces de *kava*.



<https://cutt.ly/uJuMGpY>



Figura 31. Extracto acuoso de la raíz de *kava*.

4.9. Aceptabilidad, seguridad y eficacia

El principal problema que han tenido los extractos de *kava* ha sido la hepatotoxicidad, ya sea por daños directos en el hígado o por alteraciones en la funcionalidad del mismo (41). Esta se puede deber a la inhibición de las enzimas P-450 del hígado, a la reducción de las concentraciones de glutatión hepático o a la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa. Todos estos procesos provocan interacciones con otros fármacos, disminuyendo su metabolización y causando con ello toxicidad (42).

En Europa, hasta el año 2002, los extractos del rizoma de la planta se comercializaban en Alemania y otros países en forma de medicamentos autorizados para el tratamiento de la ansiedad. Entre los años 1999 y 2000 se produjo un repunte de casos de toxicidad hepática en Alemania de tal manera que la autoridad reguladora alemana BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios) prohibió su venta (43). Por esta misma razón, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) incluyó en el año 2004 la *kava-kava* en la lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad hepática (Orden SCO/190/2004) (44).

Algunos autores sostienen que dicha toxicidad puede ser derivada de las preparaciones comerciales realizadas a partir de hojas y tallo (de menor calidad) que no contienen el extracto de la raíz, que es la mejor parte de la planta (39). Además, se debe tener en cuenta que a los preparados naturales sólo se les añade agua o leche de coco, mientras que los comerciales son mezclados con acetona o etanol y algunos estudios sugieren que puede ser esta la causa de su elevada toxicidad (41). Otra hipótesis estaría relacionada con los alcaloides presentes en la planta (pipermetistina y awaína), que son compuestos tóxicos que en los preparados realizados correctamente a base del extracto de la raíz de *kava* casi no se encuentran (17).

Se requieren sin duda más estudios que aclaren este hecho, ya sea para restaurar la reputación de *Piper methysticum* con respecto a su hepatotoxicidad o para confirmar las sospechas (45).

De forma menor, se han encontrado ciertos problemas dermatológicos, pudiendo causar una erupción escamosa peculiar (probablemente reacción alérgica de contacto) de la que

ya informó el capitán Cook en su viaje al Pacífico, pero nunca se han descrito en la literatura dermatológica ya que el agente causante es indeterminado actualmente (34).

6. Conclusiones

1. Diversas publicaciones científicas constatan las propiedades beneficiosas que puede tener esta planta derivada de la presencia de kavalactonas que se acumulan sobre todo en sus raíces.
2. Sus efectos ansiolíticos, analgésicos, anticonvulsivos, antiinflamatorios, anticancerígenos, antitrombóticos o neuroprotectores han sido y siguen siendo en la actualidad objeto de estudio, sobre todo a causa del supuesto problema hepatotóxico que ha surgido en los últimos años tras el consumo del extracto en preparaciones comerciales.
3. Cabe destacar que sus efectos beneficiosos están avalados por numerosos estudios por lo que no se puede cerrar las puertas por completo a su posible futura comercialización.
4. Es de vital importancia conocer mejor su actividad biológica, su toxicidad, sus interacciones, sus dosis y vida media para conseguir un uso efectivo como tratamiento de distintas dolencias o enfermedades. Son necesarios estudios que permitan establecer dosis mínima terapéutica y ensayos clínicos en pacientes que avalen su seguridad y eficacia.

7. Bibliografía

1. Justo SC, Silva CM. *Piper methysticum* G. Foster (*kava-kava*): Uma abordagem geral. Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia, 2008; 5(1). DOI: 10.5216/ref.v5i1.4617
2. Singh YN. *Kava*: an overview. J Ethnopharmacol. 1992; 37(1):13-45. DOI: 10.1016/0378-8741(92)90003-a
3. Shane-McWhorter L. *Kava (Piper methysticum)*. PharmD, University of Utah College of Pharmacy. Manual MSD. 2020. Disponible en: <https://cutt.ly/sHcmbbD>
4. Lebot V, Merlin MD, Lindstrom L. *Kava: The pacific elixir: the definitive guide to its ethnobotany, history and chemistry*. Rochester, NY: Healing Arts Press; 2000. ISBN: 9781620550335.
5. Côté CS, Kor C, Cohen J, Auclair K. Composition and biological activity of traditional and commercial *kava* extracts. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 322(1):147-152. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.07.093
6. Leaman DJ. Medicinal Plant Conservation. Newsletter of the Medicinal Plant Specialist Group of the IUCN Species Survival Commission. 2002; 8. ISSN: 1430-95X.
7. Stevens, PF. Angiosperm Phylogeny Website. Versión 14 de Julio, 2017. Disponible en: <https://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>.
8. Sitte PW, Weiler EW, Kadereit J, Bresinsky A, Körner C editors. Strasburger. Tratado de Botánica. 35.^a edición. Barcelona: Omega; 2004.
9. Wilcox A. ¿Qué es la *kava*? Una Guía Completa [Internet]. El Planteo, DoubleBlind Magazine. 2020. Disponible en: <https://elplanteo.com/kava/>
10. Pittler MH, Ernst E. *Kava* extract versus placebo for treating anxiety. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (1): DOI:10.1002/14651858.CD003383
11. POWO. 2022. Plants of the World Online. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. Published on the Internet; <http://.plantsoftheworldonline.org/>
12. IPNI (2022). International Plant Names Index. Publicado en internet <http://www.ipni.org>, The Royal Botanic Gardens, Kew, Harvard University Herbaria & Libraries and Australian National Botanic Gardens. [Consultado el 15 de mayo de 2022].

13. Blumenthal M, Singh YN. *Kava: An overview. Distribution, Mythology, Botany, Culture, Chemistry, and Pharmacology of the South Pacific's Most Revered Herb.* American botanical council. Herbalgram.org. 2001; 39:33-56. Disponible en: <https://cutt.ly/CJuDjMs>
14. Lindstrom L, Ramzan I, Singh N. *Kava: From ethnology to pharmacology.* Singh YN, editor. Taylor & Francis Ltd, Boca Raton, FL: CRC Press; 2004. IBSN: 0-415-32327-4
15. Carretero Accame ME. Plantas medicinales para alteraciones del sueño, ansiedad y depresión (VI): *kava*. Portalfarma.com, 2013; 37:362. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2013/6/4/57773.pdf>
16. Lebot V, Lèvesque J. The origin and distribution of *kava (Piper methysticum* Forst. F., Piperaceae): A phytochemical approach. *Allertonia*. 1989; 5(2):223-281. DOI: 10.2307/23187398
17. Sharma A, Anchariya R, Dubey C. A Review on Anti-Stress Activity of *Piper methysticum*. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2020; 8(4): 130-136. DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/ajprd.v8i4.688>
18. Gutiérrez HF (ed). *Botánica sistemática de las plantas con semillas.* UNL Edu Ar. 2020. IBSN: 978-987-749-219-4
19. Davis A. *Kava kava.* Tonic Therapeutic Herb Shop & Elixir Bar. Tonicherbshop.com. 2013. Disponible en: <https://cutt.ly/QJuDRJZ>
20. Lebot, V. & J. Levesque. Evidence for conspecificity of *Piper methysticum* Forst. F. and *Piper wichmannii* C. DC. *Biochemical Systematics and Ecology*. 1996; 24: 775-782.
21. Lebot V. Survey of the genetic resources of *Piper methysticum* Forst. f. in Oceania. Cirad.fr, FAO/IBPGR, Plant Genetic Resources Newsletter. 1989; 80:30-32; Disponible en: ID400384.pdf
22. Applequist WL, Lebot V. Validation of *Piper methysticum* var. *wichmannii* (*Piperaceae*). *Novon* St Louis Mo. 2006; 16(1):3-4. DOI: 10.2307/20406009
23. Kameubun KMB. Indigenous Knowledge, morphological variation and genetic diversity of *Kava (Piper methysticum* Forst.) in Merauke, Papua, Indonesia. Ediss, University Goettingen Repository; 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.53846/goediss-4510>
24. Baker JD. Tradition and toxicity: Evidential cultures in the *kava* safety debate. *Soc Stud Sci*. 2011; 41(3):361-384. DOI: 10.1177/0306312710395341

25. Fiorella M. et al., *Kava*. HerbaZest. 2021. Disponible en: <https://cutt.ly/VJuDHjW>
26. Sinha S. ¿Qué es la *kava* (*Piper methysticum*) y cómo se utiliza? Sensi Seeds. 2019. Disponible en: <https://cutt.ly/gJuDBn7>
27. Sastry SK, Mandal B, Scott SW, Hammond J, Briddon RW. *Piper methysticum* (*Kava*). In: Encyclopedia of Plant Viruses and Viroids. New Delhi: Springer India; 2019. p. 1868-1868. DOI: https://doi.org/10.1007/978-81-322-3912-3_713
28. Martin AC, Johnston E, Xing C, Hegeman AD. Measuring the chemical and cytotoxic variability of commercially available *Kava* (*Piper methysticum* G. Forster). PLOS ONE. 2014; 9(11):e111572. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111572>
29. Backleh M, Ekici P, Leupold G, Parlar H. Quantitative elimination of Flavokavines A and B from *kava kava* (*Piper methysticum* G. Forst) by isoelectric focused adsorptive bubble separation. Sci Nat. 2003; 90(8):366-369. DOI: 10.1007/s00114-003-0440-5
30. Uebelhack R, Franke L, Schewe HJ. Inhibition of platelet MAO-B by *kava* pyrone-enriched extract from *Piper methysticum* Forster (*kava-kava*). Pharmacopsychiatry. 1998. 31(5):187-192. DOI: 10.1055/s-2007-979325
31. Marvin JS. Chemaxon.com. 2022. Disponible en: <https://marvinjs-demo.chemaxon.com/latest/demo.html>
32. Sarris J, Stough C, Bousman CA, Wahid ZT, Murray G, Teschke R, Savage KM, Dowel A, Ng C, Schweitzer I. *Kava* in the treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2013; 33(5):643-648. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318291be67
33. Sarris J, Teschke R, Stough C, Scholey A, Schweitzer I. Re-introduction of *kava* (*Piper methysticum*) to the EU: is there a way forward? Planta Med. 2011; 77(2):107-110. DOI: 10.1055/s-0030-1250290
34. Norton SA, Ruze P. *Kava* dermatopathy. J Am Acad Dermatol. 1994; 31(1):89-97. DOI: 10.1016/s0190-9622(94)70142-3
35. Sarris J, LaPorte E, Schweitzer I. *Kava*: A comprehensive review of efficacy, safety, and psychopharmacology. Aust N Z J Psychiatry. 2011; 45(1):27-35. DOI: 10.3109/00048674.2010.522554
36. Smith K, Leiras C. The effectiveness and safety of *kava kava* for treating anxiety symptoms: A systematic review and analysis of randomized clinical trials. Complement Ther Clin Pract. 2018; 33:107-117. DOI: 10.1016/j.ctcp.2018.09.003

37. Hall Ramírez V, Rocha Palma M, Rodríguez Vega E. Plantas medicinales volumen II. Centro Nacional de Información de Medicamentos. 2002. Disponible en: <http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed27.pdf>
38. Showman AF, Baker JD, Linares C, Naeole CK, Borris R, Johnston E, Konanui J, Turner H. Contemporary Pacific and Western perspectives on *`awa* (*Piper methysticum*) toxicology. *Fitoterapia*. 2015; 100:56-67. DOI: 10.1016/j.fitote.2014.11.012
39. Einbond LS, Negrin A, Kulakowski DM, Wu H-A, Antonetti V, Jalees F, Law W, Roller M, Redenti S, Kennelly EJ, Balick MJ. Traditional preparations of *kava* (*Piper methysticum*) inhibit the growth of human colon cancer cells in vitro. *Phytomedicine*. 2017; 24:1-13. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.11.002
40. Magura EI, Kopanitsa MV, Gleitz J, Kryshal OA. Voltage dependence of the effects of (\pm)-kavain on the rate of inactivation of Na⁺ channels. *Neurophysiology*. 1996; 28(6):246-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02252858>
41. Teschke R, Sarris J, Schweitzer I. *Kava* hepatotoxicity in traditional and modern use: the presumed Pacific *kava* paradox hypothesis revisited. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(2):170-174. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04070.x
42. Lyons A. *Kava kava*. Monografías de Plantas Tóxicas. Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud. 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/10/Kava-Kava-16092021A.pdf>
43. Kuchta K, Schmidt M, Nahrstedt A. German *Kava* ban lifted by court: The alleged hepatotoxicity of *Kava* (*Piper methysticum*) as a case of ill-defined herbal drug identity, lacking quality control, and misguided regulatory politics. *Planta Med*. 2015; 81(18):1647-1653. DOI: 10.1055/s-0035-1558295
44. BOE-A-2004-2225, Orden SCO/190/2004, de 28 de enero, por la que se establece la lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad. Boe.es. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2004-2225>
45. Anke J, Ramzan I. *Kava* Hepatotoxicity: Are we any closer to the truth? *Planta Med*. 2004; 70(3):193-196. DOI: 10.1055/s-2004-815533