

PLANTAS MEDICINALES CON ACTIVIDAD EXPECTORANTE: GRINDELIA

María Emilia Carretero¹, Teresa Ortega²

RESUMEN

Entre las plantas con actividad en el aparato respiratorio, utilizadas especialmente como expectorantes y antitusivas, se encuentran algunas especies originarias del continente americano pertenecientes al género *Grindelia*. En inglés estas plantas se conocen con los nombres vulgares de Gumweed o California gum plant, entre otros. "Planta de la goma" por estar recubierta de una resina que le da un aspecto de barnizado.

INTRODUCCIÓN

Se incluyen bajo la denominación de *Grindelia* en diferentes farmacopeas y tratados de fitoterapia, las sumidades floridas de *Grindelia robusta* Nutt., *G. squarrosa* (Pursh) Dunal, *G. humilis* Hook. et Am., y *G. camporum* Greene, o "una mezcla de ellas".

El género *Grindelia* de la familia Asteraceae está representado por aproximadamente 65 especies, 28 de las mismas procedentes de América del Sur (25 de ellas endémicas) y el resto del oeste de América del Norte y Méjico³. Son plantas herbáceas o arbustos pequeños perennes o bianuales, recubiertas por una sustancia resinosa pegajosa, que desprenden un ligero olor balsámico agradable. Se utilizó para este género el nombre de *Grindelia* en honor al médico, farmacéutico, químico y botánico letón, David Hieronymus Grindel (1766-1836).



Grindelia robusta Nutt.

Grindelia robusta Nutt. (Compositae) es una planta perenne, erecta, de porte relativamente grande (60-100 cm), originaria del Suroeste de América del Norte (California y Méjico) y empleada como ornamental o por sus propiedades medicinales en diferentes partes del mundo. Se han descrito diferentes variedades.

Los tallos son robustos, estriados, muy divididos en ramas ascendentes, cada una de las cuales termina en una única flor de color amarillo intenso. Las hojas son firmes, algo coriáceas, de bordes gruesamente dentados y color verde claro. Las inferiores son obovado-espátuladas, más afiladas en la base, las superiores son sentadas, alternas, con bases anchas que abrazan el tallo. Los capítulos florales, solitarios y dispuestos al final de cada una de

¹ Profesora Emérita Complutense. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

² Profesora Titular. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

³ <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Compositae/Grindelia/>

las ramas, presentan un involucre hemisférico muy resinoso constituido por escamas gruesas e imbricadas, con puntas recurvadas. El receptáculo es plano, desprovisto de escamas, con aspecto similar a un panal de abejas. Las flores liguladas son grandes, de intenso color amarillo, dispuestas en una única serie. Las flores tubulares, también amarillas, son numerosas y dispuestas de forma densa. Los frutos son aquenios lisos, oblongos y levemente cuadrangulares. Un aspecto distintivo del género *Grindelia* es la presencia de un vilano con 3 a 4 aristas rígidas, más o menos curvadas, blancas, suaves con aspecto ceroso, que se desprende con facilidad. La longitud del vilano es una característica útil para diferenciar las diferentes especies del género *Grindelia*. En *G. robusta* son aproximadamente la mitad de largos que las flores tubulares.

G. squarrosa, especie ampliamente distribuida por las planicies americanas desde las Montañas Rocosas hasta el Océano Pacífico, presenta características bastante similares, aunque su porte es menor. Ambas especies se emplean indistintamente con fines medicinales siendo muy frecuente la adulteración de una especie con otra. Por esta razón en la Farmacopea Americana se incluye bajo el nombre de *Grindelia* una única descripción para ambas especies.

“Hojas de alrededor de 5 cm (2 pulgadas) o menos, largas, variando de ampliamente espatuladas u oblongas a lanceoladas, sésiles, obtusas, más o menos aserradas, a menudo espinosas, dentadas o incluso laciniadas-pinnatífidas, de color verde pálido, lisas, finamente punteadas, gruesas. Capítulos florales densos, subglobulares o algo cónicos, quebradizos. El involucre hemisférico, de unos 10 mm (2/5 pulgadas) de ancho, está compuesto por numerosas escamas imbricadas, de punta cuadrada o extendida; flores liguladas y tubulares amarillas. Frutos con vilanos consistentes en 2 o 3 aristas de similar longitud a las flores tubulares. Con olor balsámico y sabor aromático y amargo”.

Grindelia camporum E. Greene (figura 2) es una especie endémica de California, de porte algo más elevado que las anteriores pues puede alcanzar los dos metros de altura, pero de características muy semejante a las anteriores.



Figura 2. *Grindelia camporum*

La *Grindelia* llegó a Europa en el siglo XVIII según parece por medio de los jesuitas, y en la actualidad, aunque raramente, se cultiva en algunos países del mundo fuera de América como en Italia, Polonia o Rumanía, por ejemplo. En Madrid, se hicieron cultivos experimentales en 1942 y 1943 con semillas procedentes de América y de Italia, pero no se ha encontrado más información al respecto.

La droga contiene resina en proporción variable (5-20%) dependiendo de la especie, constituida mayoritariamente por ácidos diterpénicos (ácido grindélico, ácido 7,8-epoxigrindélico, 17-acetoxigrindélico); compuestos acetilénicos (matricarinol, acetato de matricarinol); saponinas triterpénicas (se han aislado tras la hidrólisis tres sapogeninas: grindeliasapogenina D, bayogenina y ácido oleanólico); flavonoides (derivados de kenferol y quercetol, especialmente quercetin-3-metil-eter y 6-OH-kenferol-3,6-dimetil-eter); ácidos fenólicos derivados del ácido benzoico y del cinámico (clorogénico, cafeico, *p*-cumárico, *p*-OH-benzoico, etc.); taninos y aceite esencial (monoterpenos y sesquiterpenos cuali- y cuantitativamente diferentes según las especies). Otras *Grindelia* como *G. discoidea*, *G. tarapacana* o *G. chilensis*, aunque no son officinales, también contienen ácidos diterpenoides y flavonoides.

Tradicionalmente, los pobladores nativos americanos utilizaban la planta en problemas respiratorios y de la piel, entre otras cosas para la alergia ocasionada por la llamada hiedra venenosa (*Toxicodendron radicans*), planta norteamericana que origina dermatitis de contacto debido a su contenido en urushiol, y para otras dermatitis. En medicina tradicional se emplea en casos de asma, bronquitis, catarros, tos, y en general en afecciones de vías respiratorias superiores; también como antiinflamatoria, diurética y por vía tópica en afecciones de la piel como irritaciones y quemaduras.

La experimentación ha permitido comprobar su efecto antibacteriano y antifúngico, antioxidante, antiinflamatorio y antiespasmódico. Los ensayos publicados son en su mayoría *in vitro*, algunos *in vivo*, no encontrándose prácticamente ningún ensayo clínico.

Diversos ensayos con extractos etanólicos y fracciones aisladas han demostrado la actividad antimicrobiana de grindelia, al inhibir el crecimiento de diversas bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*. Dicha actividad se atribuye principalmente a los terpenos presentes en la fracción resínica, aunque los ácidos fenólicos también intervienen en la actividad.

Por otra parte, las saponinas aisladas de grindelia inhibieron, de manera dosis-dependiente, el crecimiento de hongos como *Candida tropicalis*, *Mucor mucedo*, *Trichoderma viride* y *Botrytis cinerea*. También el aceite esencial mostró actividad antifúngica sobre diversos hongos en un ensayo en el que se utilizó econazol como control positivo.

Un extracto metanólico obtenido de los tallos de *G. camporum* mostró actividad antifúngica frente a *Fusarium oxysporum*, *F. verticillioides*, *Penicillium expansum*, *P. brevicompactum*, *Aspergillus flavus* y *A. fumigatus*, mediante el ensayo de dilución en agar. Dicho extracto produce un 93,69% de inhibición del crecimiento de *A. fumigatus* a una concentración de 2 mg/ml y del 50% con 0,22 mg/ml. Hay que señalar que *A. fumigatus* es un hongo peligroso para el hombre y bastante resistente a fármacos antifúngicos.

Respecto a la actividad antioxidante, el aceite esencial obtenido de las hojas, tallos y flores posee dicha actividad, aunque moderada, evaluada mediante el método de DPPH y 5-LO. En este aceite esencial se han identificado 45 componentes siendo el mayoritario el borneol, seguido de alfa-pineno, trans-pinocarveol, acetato de bornilo y limoneno.

A partir de la infusión y del extracto hidrometanólico de *G. robusta* se han aislado treinta y seis flavonoides y ácidos hidroxicinámicos. Los extractos han mostrado *in vitro* una potente actividad captadora de radicales libres y actividad inhibidora de monoamino oxidasa A.

La actividad antiinflamatoria de *G. robusta* se ha comprobado mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*. El extracto metanólico de esta especie inhibe la liberación de diversos mediadores de la inflamación como NO, TNF-alfa, IL-1b e IL-12 en macrófagos estimulados por LPS. Igualmente disminuyen los niveles de iNOS y COX-2. El extracto previene la translocación nuclear de NF-kB mediada por LPS.

Igualmente, un extracto de *G. robusta* enriquecido en saponinas y polifenoles ha demostrado poseer actividad antiinflamatoria, disminuyendo la liberación de mediadores de la inflamación y de metaloproteinasas.

Algunos flavonoides aislados de esta grindelia son también responsables de la actividad antiinflamatoria, habiéndose comprobado su capacidad inhibitoria de elastasa. La quercetina-3-metileter ha sido el flavonoide más activo de los evaluados en este sentido.

Un extracto en etanol al 80% de esta especie administrado por vía oral, mostró actividad antiinflamatoria en rata al inhibir el edema plantar inducido por carragenina, de manera dosis-

dependiente (100 y 200 mg/kg, inhibición del 41% y 63%, respectivamente) y con una potencia mas o menos equivalente a indometacina (5 mg/kg, 45%). También se ha observado el efecto antiinflamatorio tras administración intraperitoneal.

Sobre la actividad expectorante de grindelia, únicamente se ha encontrado un trabajo muy antiguo recogido en la monografía de grindelia de ESCOP. Corresponde a un ensayo publicado en 1946 sobre diversas plantas, entre ellas grindelia, utilizadas en problemas respiratorios. Se llevó a cabo en gatos, conejos y cobayas, recogiendo el fluido del tracto respiratorio de la tráquea de los animales, tres horas antes y cuatro horas después de la administración gástrica de un extracto de grindelia. Solo se observó un aumento de la producción del fluido en gatos, dos horas después de la administración y ningún efecto en conejos o cobayas.

La utilización desde antiguo por parte de los nativos americanos para tratar la dermatitis originada por contacto con *Toxicodendron*, se ha podido corroborar en un caso clínico en el cual una paciente fue tratada con una tintura de grindelia (etanol al 85%). Se observó disminución del prurito y del trasudado. El producto utilizado fue una mezcla de la tintura con una crema base de caléndula.

La grindelia está indicada en el tratamiento de la tos asociada a catarrros de vías altas (EMA, uso tradicional); ESCOP añade su utilidad en casos de tos productiva. También se indica en asma, bronquitis, e infecciones de vías urinarias como cistitis.

La posología indicada por la EMA para adultos es la siguiente:

- Infusión: 2-3 g de droga en 150 ml de agua hirviendo hasta 3 veces/día.
- Extracto fluido (1:1, etanol 22,5% v/v): 0,6-1,2 ml, 3 veces/día. Dosis diaria: 1,8-3,6 ml
- Tintura (1:10, etanol 60% v/v): 0,5-1 ml, 3 veces/día. Dosis diaria: 1,5-3 ml

Por su parte ESCOP recomienda para adultos la siguiente posología:

- Infusión (al 10%): 4-6 g de droga/día
- Extracto fluido: 3-6 g/día
- Tintura (1:10 o 1:5, etanol 60-80% v/v): 1,5-3 ml/día
- Otros preparados equivalentes

La EMA no recomienda su administración a menores de 18 años debido a la falta de datos específicos. Por la misma razón no debe ser utilizada durante el embarazo y lactancia.

Teniendo en cuenta que la grindelia ha sido utilizada desde hace miles de años por los nativos americanos y los años que lleva empleándose en clínica, se puede considerar una droga bastante segura y con una muy pequeña incidencia de efectos adversos, si bien hay que hacer constar la ausencia de ensayos clínicos.

No se ha observado toxicidad aguda en ratas después de administrar por vía oral una dosis de 2,5 g/kg del extracto seco (etanol al 80%) de *G. robusta*.

Puede originar reacciones de hipersensibilidad a la propia planta o a otras de la misma familia, Asteraceae. También puede irritar la mucosa gástrica en personas sensibles o raramente producir una ligera disminución de la frecuencia cardíaca y aumento de la presión arterial.

Se comercializan combinaciones de grindelia con otras plantas medicinales o con minerales y vitaminas, principalmente en preparados para el tratamiento de afecciones respiratorias. En España actualmente se encuentra una única especialidad farmacéutica que contiene grindelia además de otros productos vegetales, vitaminas y codeína. Se encuentran también productos sanitarios, complementos alimenticios

y otros productos de venta en herbolarios, parafarmacias, etc. La grindelia forma parte además de preparados homeopáticos.

A pesar de la falta de ensayos clínicos, necesarios para asegurar la eficacia y seguridad de un fármaco, el uso tradicional durante largo tiempo y los componentes de la grindelia, justifican su empleo en afecciones respiratorias. Las saponinas son expectorantes fluidificando las secreciones bronquiales y estimulando la secreción. Los terpenos de la resina añaden sus propiedades antimicrobianas, debidas también a otros componentes como el aceite esencial. Además la actividad antiinflamatoria debida a las saponinas y a los polifenoles contribuye también al efecto beneficioso en enfermedades respiratorias.

OTRAS GRINDELIAS

Una especie endémica de Argentina, *G. argentina* Deble & Oliveira-Deble, contiene flavonoides y saponinas. Mediante fraccionamiento biodirigido de las fracciones activas, se aisló una flavona, hispidulina, que inhibe la liberación de NO inducida por LPS/IFN γ en macrófagos. Se aislaron además tres nuevos saponósidos tipo oleanano, grindeliósidos A, B y C, que han mostrado actividad citotóxica sobre las líneas CCRF-CEM de leucemia y MRC-5 fibroblastos de pulmón.

De la parte aérea de otra especie también argentina, *G. chilensis* (Cornel.) Cabrera, se han aislado una serie de diterpenoides metilados tipo grindelano. Tanto para el extracto clorofórmico como para los compuestos aislados se ha estudiado su posible actividad antifúngica y sus propiedades despigmentantes. Un derivado éster metílico del ácido 8,17-bis-nor-8-oxagrindélico ha mostrado un efecto inhibitorio muy marcado sobre *Botrytis cinerea* (CI50 13,5 μ g/ml). Un grindelano aislado por primera vez, ácido 7 β -OH-8(17)-dehidrogrindélico, disminuye marcadamente la coloración amarilla anaranjada originada por *Fusarium oxysporum* frente al daño inducido por luz UV.

Del mismo modo, de la especie *G. scorzonrifolia*, se han aislado e identificado mediante RMN y transformaciones químicas, dos norditerpenoides nuevos y otros ya conocidos. Uno de los compuestos ha demostrado poseer propiedades insecticidas frente a *Spodoptera frugiperda*, insecto que ataca a diversos cultivos, por ejemplo, al maíz. El extracto clorofórmico de esta especie ha mostrado igualmente actividad antibacteriana moderada frente a dos cepas de *Staphylococcus aureus*.

BIBLIOGRAFÍA

- **Alza NP, Pferschy-Wenzig EM, Ortmann S, et al.** Inhibition of NO production by *Grindelia argentina* and isolation of three new cytotoxic saponins. *Chem Biodivers* 2014, **11**(2): 311-22.
- **Bardón A, Borkosky S, Ybarra MI, et al.** Bioactive plants from Argentina and Bolivia. *Fitoterapia* 2007, **78**(3): 227-31.
- **Canavan D, Yarnell E.** Successful treatment of poison oak dermatitis treated with *Grindelia* spp. (Gumweed). *J Altern Complement Med* 2005, **11**(4): 709-10.
- **De Los A Mesurado M, Arias Cassará ML, Misico R, et al.** A new depigmenting-antifungal methylated grindelane from *Grindelia chilensis*. *Chem Biodivers* 2017, Jan 30. doi: 10.1002/cbdv.201600426.
- **El-Shamy AM, El-Hawary SS, El-Shabrawy AO, et al.** Essential oil composition of three *Grindelia* species. *J Essent Oil* 2000, **12**(5): 631-4.
- **European Medicines Agency (EMA).** Community herbal monograph on *Grindelia robusta* Nutt., *Grindelia squarrosa* (Pursh) Dunal, *Grindelia humilis* Hook. et *Grindelia camporum* Greene, herba. EMA/HMPC/748220/2011, 20 november 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/03/WC500139833.pdf
- **European Medicines Agency (EMA).** Assessment report on *Grindelia robusta* Nutt., *Grindelia squarrosa* (Pursh) Dunal, *Grindelia humilis* Hook. et Arn., *Grindelia camporum* Greene, herba EMA/HMPC/748218/2011, 20 november 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/03/WC500139835.pdf
- **European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP).** ESCOP Monographs. Grindeliae herba. Second edition, Supplement 2009, 131-34.
- **Ferreres F, Grosso C, Gil-Izquierdo A, et al.** HPLC-DAD-ESI/MS(n) analysis of phenolic compounds for quality control of *Grindelia robusta* Nutt. and bioactivities. *J Pharm Biomed Anal* 2014, **94**: 163-72.
- **Fraternali D, Giamperi L, Bucchini A, Ricci D.** Essential oil composition and antioxidant activity of aerial parts of *Grindelia robusta* from Central Italy. *Fitoterapia* 2007, **78**(6): 443-5.
- **Krenn L, Wollenweber E, Steyrlleuthner K, et al.** Contribution of methylated exudate flavonoids to the anti-inflammatory activity of *Grindelia robusta*. *Fitoterapia* 2009, **80**(5): 267-9.

- **Kreutzer S, Schimmer O, Waibel R.** Triterpenoid sapogenins in the genus *Grindelia*. *Planta Med* 1990, **56**(4): 392-4.
- **La VD, Lazzarin F, Ricci D, et al.** Active principles of *Grindelia robusta* exert anti-inflammatory properties in a macrophage model. *Phytother Res* 2010, **24**(11): 1687-92.
- **Mascolo N, Autore G, Capasso F, et al.** Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytother Res* 1987, **1**(1): 28-31.
- **Schäfer M, Schimmer O.** Composition of the essential oils from flowers, leaves and stems of *Grindelia robusta* and *G. squarrosa*. *J Essent Oil* 2000, **12**(5): 547-52.
- **Nowak S, Rychlińska I.** Phenolic acids in the flowers and leaves of *Grindelia robusta* Nutt. and *Grindelia squarrosa* Dun. (Asteraceae). *Acta Pol Pharm* 2012, **69**(4): 693-8.
- **Verma N, Tripathi SK, Sahu D, et al.** Evaluation of inhibitory activities of plant extracts on production of LPS-stimulated pro-inflammatory mediators in J774 murine macrophages. *Mol Cell Biochem* 2010, **336**(1-2): 127-35.
- **Ybarra MI, Popich S, Borkosky SA, et al.** Manoyl oxide diterpenoids from *Grindelia scorzonerifolia*. *J Nat Prod* 2005, **68**(4): 554-8.
- **Zabka M, Pavela R, Gabrielova-Slezakova L.** Promising antifungal effect of some Euro-Asiatic plants against dangerous pathogenic and toxinogenic fungi. *J Sci Food Agric* 2011, **91**(3): 492-7.