

Hojas de *Psidium guajava* L

Psidium guajava L. leaves

Rafael Rodríguez Amado; Ariadna Lafourcade Prada; Liana Pérez Rondón

Departamento de Farmacia. Universidad de Oriente. Cuba.

RESUMEN

Introducción: La especie *Psidium guajava* L., se utiliza tradicionalmente como antidiarreico. Los pacientes rechazan la tintura 20% en las diarreas por su sabor desagradable.

Objetivo: Evaluar el estado del arte en la utilidad de los extractos de las hojas de esta especie.

Métodos: Se realizó una extensa revisión en bases de datos internacionales. Se revisaron las bases HighWire, DOAJ, EBSCO, Scielo, Scopus, Chemical abstract, Medline, PudMed, Pharmaceutical Abstract entre los años 1753 y 2012.

Resultados: Se reporta la composición química y existen ensayos preclínicos y clínicos que confirman actividad antidiarreica. No se reportan efectos tóxicos. Existen pocas formas farmacéuticas para esta especie.

Conclusiones: Las hojas de guayaba son inocuas. Hay que realizar más estudios para garantizar la eficacia. Se deben preparar otras variantes terapéuticas para su uso como antidiarreico.

Palabras clave: *Psidium guajava*, guayaba, antidiarreico, guayaba preparaciones

ABSTRACT

Introduction: The *Psidium guajava* L. species (guava), is used traditionally as antidiarrheal. The patients reject the 20 % tincture because of its unpleasant flavor.

Objective: To evaluate the state of the art in the usefulness of the guava leaf extracts.

Methods: An extensive review of the national and international databases such as HighWire, DOAJ, EBSCO, Scielo, Scopus, Chemical abstract, Medline, PudMed Pharmaceutical Abstract from 1753 to 2012.

Results: The chemical composition of the guava leaves was reported. There are preclinical and clinical assays that confirm their antidiarrheal effect. No toxic effects were reported. The pharmaceutical forms of this species are limited.

Conclusions: The leaves of this plant are innocuous. It is necessary to conduct more studies to guarantee the effectiveness of this species. Other therapeutic variants of this species should be prepared to use them as antidiarrheal agents.

Keywords: Psidium guajava, guava, antidiarrheal, guava preparations

INTRODUCCIÓN

La especie *Psidium guajava* L., conocida popularmente como guayaba, familia Myrtaceae, se ha utilizado tradicionalmente como antidiarreico y para los cólicos intestinales.^{1,2,3,4} A pesar de ser una planta reconocida por las Autoridades Regulatorias de Cuba, no son muchos los estudios que se le han realizado para evaluar las actividades que le confiere el uso etnobotánico.

Los pacientes rechazan el consumo de la tintura en las diarreas por su sabor desagradable. Teniendo en cuenta esto y por la necesidad de formular una variante terapéutica, para mejorar la aceptabilidad de los pacientes, en este trabajo se realizó una revisión de la bibliografía, para conocer el estado del arte en relación con la utilidad, la composición, estudios preclínicos, clínicos, así como las formas farmacéuticas reportadas para las hojas de esta especie.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información en la literatura disponible acerca del uso etnobotánico, la utilidad, la composición química, estudios preclínicos, clínicos, así como de las formas farmacéuticas reportadas, solamente, para las hojas de esta planta. Se hizo la búsqueda en idioma español e inglés, utilizando las palabras claves guayaba, *Psidium guajava*, toxicología, farmacología, ensayos clínicos y formas farmacéuticas y las combinaciones lógicas entre estas. Se revisaron las bases HighWire, DOAJ, EBSCO, Scielo, Scopus, Chemical abstract, Medline, PudMed, Pharmaceutical Abstract entre los años 1753 y 2012.

RESULTADOS

Uso etnobotánico

El uso etnobotánico de esta planta es amplio. Por su astringencia, las hojas se utilizan en enfermedades de la piel, en diarreas y para otras dolencias de estómago. Se ha utilizado como hemostática y antiséptica.¹ Otros reportes indican acción antimicrobiana, cicatrizante, hipoglicémica y espasmolítica.^{5,6} Se reporta también actividad antioxidante, hepatoprotectora, antialérgica, genotóxica citotóxica, cardiotónica, antiinflamatoria y anticatarral y otras.⁷

Estudio farmacognóstico

La droga cruda recolectada en tres regiones de Cuba fue estudiada. Se evaluaron las condiciones de secado y almacenamiento. Se concluyó que la droga seca almacenada en bolsas de polietileno, mantiene la estabilidad hasta 6 meses.^{8,9} Se encontró diferencia en la composición de los extractos de cada región.⁶ Se validaron métodos analíticos (UV-V), para cuantificar taninos y flavonoides en las hojas de *Psidium guajava*, L.^{7, 10} Se han informado la estandarización de la droga, para su inclusión en una farmacopea.¹¹

Composición química

Las hojas de esta planta contienen taninos y fenoles, flavonoides y triterpenos y esteroides, así como de saponinas y compuestos aminados.^{7,12} Se ha reportado un aceite esencial y otras sustancias volátiles.¹³ Contiene, además, ácido guajanoico, β -sitosterol, uvaol, ácido oleanólico y ácido ursólico; ácido 2- α -hidroxiursólico, morin-3-O- α -L-arabopiranosido, hiperina, miricetina-3-O- α -D-glucosido, quercetin-3-O- β -D-glucuronopiranosido, 1-O-galoil- α -D-glucosa.¹³ Se ha informado la presencia de ácido ascórbico y de otros flavonoides así como azúcares reductores y alcaloides.¹⁴ Se ha aislado una nueva benzofenona y un flavonol de naturaleza galoil-glicósido, conjuntamente con 5 nuevos quercetin-glicósidos.¹⁵ Se ha informado el aislamiento de nuevos flavonoides¹⁶ y de 4 nuevos triterpenos.¹⁷

Efecto anticatarral

El extracto acuoso de las hojas de guayaba, disminuye la tos y tiene efecto anticatarral en ratas y coballos, en dosis de 2 a 5 g/kg respectivamente y posee una DL50 mayor de 5g/kg.¹⁸

Efecto antiinflamatorio y analgésico

El extracto acuoso de las hojas, en dosis de 50-800 mg/kg, vía intraperitoneal, produce un efecto antiinflamatorio en ratas Wistar y analgésico en ratones Balb/c; (ambos efectos son dosis dependiente).¹⁹ Se reporta actividad antiinflamatoria, en el modelo de inflamación aguda inducido por carragenina en ratas Wistar.²⁰

Efecto hipoglucemiante e hipotensor

El extracto acuoso de las hojas en dosis de 50-800 mg/kg, vía peroral, en ratas y ratones tiene efecto hipoglucemiante e hipotensor.²¹ El extracto etanólico produce efecto anti-heperglucemiante, frente a un modelo de diabetes tipo-2 en ratas Sprague Dawley.²² El extracto acuoso inhibe la enzima alfa-glucosidasa in vitro, reduciendo la elevación postprandial de glucosa en sangre y mejora la hiperglicemia en modelos de ratones.²³ Los extractos de las hojas inhiben la glicación de proteínas en pacientes diabéticos²⁴ además de un efecto hipoglucemiante en diabetes tipo 2, en ratones, en dosis de 10mg/kg, por un mecanismo de inhibición de la proteína tirosin- fosfatasa 1B.²⁵

Efecto genotóxico y mutagénico

Se ha evaluado en varios modelos la actividad genotóxica de extractos de las hojas de guayaba. No se observó actividad genotóxica.^{26,27} Se estudió el efecto mutagénico en dos modelos experimentales diferentes, en ambos el efecto mutagénico estuvo ausente.²⁸ Estos resultados avalan la inocuidad de esta planta, ampliamente utilizada en la medicina tradicional.

Toxicología aguda oral

Se evaluó la toxicidad aguda de extractos de las hojas por el método de la dosis letal media y por método de las clases de toxicidad aguda. Se ha declarado, en ambos estudios ausencia de toxicidad, en la dosis límite de 2000 mg/kg.^{27,29} La DL₅₀ es mayor de 5g/kg en roedores.¹⁸

Actividad antibacteriana

Se ha reportado actividad antibacteriana de amplio espectro para el extracto de las hojas² Comparando los extractos acuosos, alcohólicos y cetónicos de las hojas, frente a veinte cepas de bacterias de interés clínico. El extracto acuoso mostró actividad en el 35% de los casos, el alcohólico en un 65% y el cetónico en el 100% de los casos.^{30, 31}

Actividad citotóxica

Se reporta que el extracto acuoso no es citotóxico, el cetónico posee citotoxicidad baja (5.4%) y el alcohólico una citotoxicidad media (43.8%).³² Otro informe reporta que el extracto acuoso posee efecto citotóxico, *in vitro*, a corto plazo³³ y que presenta actividad anti-proliferativa.³⁴ Se ha planteado que este extracto, interfiere en la cascada de señalización múltiple vinculada con la tumorigénesis.³⁵

Efecto antioxidante

Se reportó efecto antioxidante *in vitro* de las hojas. En mayo y agosto el efecto es mayor que en octubre y diciembre.³⁶ Otros autores reportan actividad antioxidante *in vitro* e *in vivo*.^{37, 38} Resulta vital un estudio dinámico de la acumulación de metabolito, para seleccionar la época de colecta del material vegetal.

Actividad hepatoprotectora

En 2011 se reportó efecto hepatoprotector de los extractos acuosos de las hojas de guayaba, frente a un modelo de intoxicación con CCl₄, en dosis de 200mg/kg, en ratas Sprague Dawley.³⁹

Actividad antidiarreica

Se señala que la sustancia activa del extracto de hojas es la quercetina.^{40,41,42} Se ha verificado el efecto espasmolítico que produce.^{43,44} Se ha reportado un efecto dosis dependiente en dosis de 50 a 400 mg/kg (oral) con una disminución de la motilidad intestinal y retardo en el vaciado gástrico.⁴⁵ El extracto acuoso de las hojas, disminuye la producción de toxinas lábiles de *E. coli* y del cólera.⁴⁶ Un ensayo clínico realizado concluyó que la tintura al 20% de hoja de *Psidium guajava* tiene efecto antidiarreico importante.⁴⁷ En otro, que evaluó el polvo de las hojas secas, también se comprobó este efecto.⁴⁸

Otros efectos reportados

El extracto acuoso de las hojas en dosis de 400 mg/dL, tiene efecto estabilizador de la membrana eritrocítica *in vitro*.⁴⁹ Se reporta, además, que mejora los niveles de triglicéridos y colesterol en modelos de ratones en tejido hepático, mejorando el balance del perfil lipídico.²³

Formas farmacéuticas reportadas

En la literatura solo se reportan como formas farmacéuticas de las hojas, la tintura 20%, el polvo y el talco de guayaba.⁵⁰ Se reportó una suspensión oral utilizando polvo de las hojas secas.⁹ Se ha reportado una formulación de cápsulas duras de 500mg, a partir del polvo de las hojas secas.⁵¹⁵¹

CONCLUSIONES

En esta revisión se pudo constatar que existen estudios que avalan la inocuidad de las hojas de esta planta. Que se deben realizar otros estudios preclínicos, clínicos y tecnológicos para garantizar seguridad y eficacia en sus usos. Que necesario el desarrollo de formas farmacéuticas (preferiblemente sólidas) para garantizar una mejor aceptabilidad por los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. Editorial Científico-Técnica, La Habana. 1988: 485-7.
2. Martínez MJ, Molina N, Boucourt E. Evaluación de la actividad antimicrobiana de *Psidium guajava* L. (guayaba). Rev Cubana de Plant Med 1997; 2(1): 12-14.
3. Cáceres A, Cano D, Samayoa B, Aguila L. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. J Ethnopharmacol 1990; 30:55-73.
- 4 Robineaux LG (ed). Farmacopea Caribeña. 1ra. Ed. Fort-de-France: Ediciones Emile Désormeaux. Paris. Francia. 1997.
- 5 Linneo C. *Psidium guajava* L. Species Plantarum 1753; 470(1): 201-204.
6. FAO. Especies frutales forestales. Roma: Estudios FAO-Montes No. 34, 1982: 150.
7. Gutiérrez RM, Mitchell S, Solis RV. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. J Ethnopharmacol 2008 17; 117 (1): 1-27.
8. Rodríguez RLE, Gutiérrez GY, Quintero R. Estudio farmacognóstico y valoración del extracto fluido obtenido de las hojas de *Psidium guajava* L. (guayaba). Rev Cubana Plant Med 1997; 2 (2-3): 26-29.
9. Gutiérrez GYI, Miranda MM, Varona TN, Rodríguez AT. Validación de dos métodos espectrofotométricos para la cuantificación de taninos y flavonoides (quercetina) en *Psidium guajava*, L. Rev Cubana Farm 2000; 34(1): 50-5.
10. El Sohafy SM, Metwalli AM, Harraz FM, Omar AA. Quantification of flavonoids of *Psidium guajava* L. preparations by Planar Chromatography (HPTLC). Pharma cog Mag 2009;5:61-6.

11. Kaneria M y Chanda S. Phytochemical and Pharmacognostic Evaluation of Leaves of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae). *Pharmacog Mag* 2011; 23: 32-41.
12. Chen KC, Hsieh CL, Huang KD, Ker YB, Chyau CC, Peng RY. Anticancer activity of rhamnoallosan against DU-145 cells is kinetically complementary to coexisting polyphenolics in *Psidium guajava* budding leaves. *J Agric Food Chem* 2009; 57(14): 6114-22.
13. Begum S, Hassan SI, Ali SN, Siddiqui BS. Chemical *Psidium guajava* . *Nat Prod Res* 2004; 18(2):135-40.
14. Lutterodit GD. Inhibition of Microlax induced experimental diarrhoea with narcotic like extracts of *Psidium guajava* leaf in rats. *J Ethnopharmacol* 1992; 37: 151-7.
15. Matsuzaki K, Ishii R, Kobiyama K, Kitanaka S. New benzophenone and quercetin galloyl glycosides from *Psidium guajava* L. *J Nat Med* 2010; 64: 252-256.
- 16 Metwally AM, Omar AA, Harraz FM, El Sohafy SM. Phytochemical investigation and antimicrobial activity of *Psidium guajava* L leaves. *Pharmacogn Mag* 2010; 6: 212-218.
17. Shao M, Wang Y, Huang XJ, Fan CL, Zhang QW, et al. Four new triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava* . *J Asian Nat Prod Res* 2012; 14: 348-354.
18. Jaiarj P, Khoohaswan P, Wongkrajang Y, Peungvicha P, Suriyawong P, Saraya ML, Ruangsomboon O. Anticough and antimicrobial activities of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *J Ethnopharmacol* 1999; 67 (2): 203-12.
19. Ojewole JA. Antiinflammatory and analgesic effects of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract in rats and mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006; 28 (7): 441-6.
20. Dutta S y Das S. A study of the anti-inflammatory effect of the leaves of *Psidium guajava* Linn on experimental animal models. *Pharmac Res* 2010; 2: 313-317.
21. Ojewole JA. Hypoglycemic and hypotensive effects of *Psidium guajava* Linn (Myrtaceae) leaf aqueous extract. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27: 689-695.
22. Shen SC, Cheng FC, Wu NJ. Effect of guava (*Psidium guajava* Linn) leaf soluble solids on glucose metabolism in type 2 diabetic rats. *Phytother Res* 2008; 22: 1458-1464.
23. Deguchi Y, Miyazaki K. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of guava leaf extract. *Nutr. Metabolism* 2010; 7: 9-13.
24. Wu JW, Hsieh CL, Wang HY, Chen HY Inhibitory effects of guava (*Psidium guajava* L) leaf extracts and its active compounds on the glycation process of protein. *Food Chem* 2008; 113: 78-84.
25. Oh WK, Lee CH, Lee MS, Bae EY, Sohn CB. Antidiabetic effects of extracts from *Psidium guajava* . *J Ethnopharmacol* 2005; 93: 411-415.

26. Betancourt BJ, Ramos RA, Vizoso PA, Martínez GMJ, López BM. Ausencia de actividad genotóxica del extracto fluido de *Psidium guajava* L. (guayaba) evaluada en un sistema de ensayo en *Aspergillus nidulans*. Rev Cub Plant Med 2000; 5(2):38-40.
27. Martínez MJ, López M, Betancourt BJ, Barceló PH, Montes ME, Regó R. Estudio toxicológico preclínico de la *Psidium guajava* L. (guayaba). Rev Cub Plant Med 2001; 6(2): 56-61.
28. Grover IS, Bala S. Studies on the antimutagenic effects of guajava in *Salmonella typhimurium*. Mut Res 1993; 300(1): 1-3.
29. Jain AK, Shimoi K, Nakamura Y, Tomita I, Kada T. Preliminary study on the dismutagenic and antimutagenic effects of some natural products. Curr Sci 1987; 56(24): 1266-9.
30. Morón F, Martínez MC, Morón D. Disminución del tránsito intestinal en ratones por tintura de guayaba (*Psidium guajava* L.). Rev Cubana Plant Med 1999; 4(2): 54-6. 14.
31. Rattanachaikunsopon P y Phumkhachorn P. Contents and antibacterial activity of flavonoids extracted from leaves of *Psidium guajav*. J Med Plant Res 2010; 4 (5): 393-396.
32. Rojas HNM, Acosta DS. Potenciales antitumorales en extractos acuosos de plantas cubanas. III. Rev Cubana Farm 1980; 14(3): 325-328.
33. Fernández KPS, Bussadori SK, Márques MM, Sumie N, Wadt Y, et al. Healing and cytotoxic effects of *Psidium guajava* (Myrtaceae) leaf extracts. Braz J Oral Sci 2010; 9: 449-454.
34. Kawakami Y, Nakamura T, Hosokawa T, Suzuki-Yamamoto T, Yamashita H. Antiproliferative activity of guava leaf extract via inhibition of prostaglandin endoperoxide H synthase isoforms. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2009; 80: 239-245.
35. Ryu NH, Park KR, Kim SM, Yun HM, Nam D. A Hexane Fraction of Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) Induces Anticancer Activity by Suppressing AKT/Mammalian Target of Rapamycin/Ribosomal p70 S6 Kinase in Human Prostate Cancer Cells. J Med Food 2012; 15: 231-241.
36. Kim SH, Cho SK, Hyun SH, Park HE, Kim YS. Metabolic profiling and predicting the free radical scavenging activity of guava (*Psidium guajava* L.) leaves according to harvest time by 1H-nuclear magnetic resonance spectroscopy. Biosci Biotechnol Biochem 2011; 75: 1090-1097.
37. Wang B, Jiao S, Liu H, Hong J. Study on antioxidative activities of *Psidium guajava* Linn leaves extracts. Wei Sheng Yan Jiu 2007; 36: 298-300.
38. HuiYC, Gow CY. Antioxidant activity and free radical-scavenging capacity of extracts from guava (*Psidium guajava* L) leaves. Food Chem 2007; 101: 686-694.

39. Adeyemi OS, MA Akanji MA. Biochemical changes in the kidney and liver of rats following administration of ethanolic extract of *Psidium guajava* leaves. Hum Exp Toxicol 2011 30(9): 1266-1274.
40. Lutterodt GD. Inhibition of gastrointestinal release of acetylcholine by quercetin as possible mode of action of *Psidium guajava* leaf extracts in the treatment of acute diarrhoeal disease. J Ethnopharmacol 1989; 25(3): 235-47.
41. Capasso A, Pinto A, Sorrentino R, Capasso F. Inhibitory effects of quercetin and the other flavonoids on electrically-induced contractions of guinea pig isolated ileum. J Ethnopharmacol 1991; 34(2-3): 279-81.
42. Lozoya X, Meckes M, Aboud-Zaid M, Tortorriello J, Nozzolillo C, Arnanson JT. Quercetin glycosides in *Psidium guajava* L. leaves and determination of a spasmolytic principle. Arch Med Res 1994; 25(1): 11-5.
43. Lozoya X, Becerril G, Martínez M. Model of intraluminal perfusion of the guinea pig ileum *in vitro* in the study of the antidiarrheal properties of the guava (*Psidium guajava*). Arch Invest Med 1990; 21(2): 155-62.
44. Morales MA, Lozoya X. Calcium-antagonist effects of quercetin on aortic smooth muscle. Planta Med. 1994; 60(4): 313-7.
45. Ojewole JA, Awe EO, Chiwororo WD. Antidiarrhoeal activity of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract in rodents. J Smooth Muscle Res 2008; 44 (6): 195-207.
46. Birdi T, Daswani P, Brijesh S, Tetali P, Natu A. Newer insights into the mechanism of action of *Psidium guajava* L. leaves in infectious diarrhoea. BMC Complement Altern Med 2010; 10: 33.
- Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/10/33>. Fecha de acceso. 25/10/2012.
47. Echemendía SCE y Morón RFJ. Tintura de hojas de *Psidium guajava* L. en pacientes con diarrea aguda simple. Rev Cubana Plant Med 2004; 9(3): 1-13.
48. Lozoya X, Reyes MH, Chávez MA, Martínez GMC, Soto GY, Doubova SV. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. J Ethnopharmacol 2002; 83(1-2): 19-24.
49. Chikezie PC, Uwakwe AA. Membrane stability of sickle erythrocytes incubated in extracts of three medicinal plants: *Anacardium occidentale*, *Psidium guajava*, and *Terminalia catappa*. Pharmacogn Mag 2011; 26: 121-125.
50. FINFA. Formulario Nacional de Fito y Apifármacos. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección Nacional de Farmacias. Ciudad de la Habana. Cuba. 2010: 50-52.

51. Lozoya X, Reyes MH, Chávez MA, Martínez GMC, Soto GY, Doubova SV. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. J Ethnopharmacol 2002; 83(1-2): 19-24.

Recibido: 3 de agosto de 2012.

Aprobado: 13 de septiembre de 2012.

Jesús Rafael Rodríguez Amado

Departamento de Farmacia. Universidad de Oriente. Patricio Lumumba S/N. Santiago de Cuba. E-mail. jimmy@cnt.uo.edu.cu