

Propiedades químicas y biológicas de *Arbutus unedo*: una planta con potencial medicinal

Chemical and biological properties of *arbutus unedo*, a potential medicinal plant

MSc. Patricia Hernández-Rodríguez^I, MSc. Ludy Cristina Pabón Baquero^{II},
MSc. Martha Fabiola Rodríguez Álvarez^{III}

^I Grupo de Investigación BIOMIGEN (Biología Molecular e Inmunogenética). Centro Investigación en Salud y Visión (CISVI). Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de La Salle. Bogotá D.C. Colombia.

^{II} Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de La Salle. Bogotá D.C. Colombia.

^{III} Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de La Salle. Bogotá, D.C. Colombia.

RESUMEN

Introducción: en los últimos años se ha incentivado la búsqueda de nuevos tratamientos basados en los productos naturales con bastante aceptación a nivel mundial; sin embargo, para muchos de estas plantas medicinales se desconoce la toxicidad, dosis y mecanismo de acción. *A. unedo*, conocido como el árbol de la fresa, es ampliamente utilizado en la medicina tradicional alrededor del mundo, popularmente se le reconoce por sus propiedades diuréticas, antisépticas y su uso en enfermedades cardiovasculares e hipertensión.

Objetivo: conocer la composición química y las aplicaciones biológicas de *Arbutus unedo* para establecer su potencial en el tratamiento de enfermedades infecciosas y crónicas.

Métodos: se realizó una revisión exhaustiva y actualizada entre 1999 a 2014 en diferentes bases de datos como *Science Direct*, *Scopus*, *Ebsco*, *PubMed* y *SciELO*, que permitió identificar los principales compuestos químicos y la actividad biológica de extractos de diferentes órganos de *A. unedo*.

Resultados: la revisión permitió determinar la riqueza química en cuanto a compuestos fenólicos y la variedad de actividades biológicas que presenta esta especie y amplía la posibilidad de su uso como fuente de compuestos antioxidantes, antibacteriales, antihipertensivos, antiaterogénicos y antiagregante plaquetario, entre otros.

Conclusión: la riqueza química, los reportes sobre el bajo reporte de efectos adversos en seres humanos, la presencia de vitaminas, flavonoides, carotenoides y taninos convierte a la planta en una fuente potencial para la obtención de fitofármacos útiles en la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades. Se debe continuar con investigaciones biodirigidas que identifiquen principios activos para el desarrollo de antibióticos, antioxidantes, antihipertensivos y antiinflamatorios de origen natural.

Palabras Clave: extractos vegetales, *Arbutus unedo*, compuestos fenólicos, antioxidantes, anti-inflamatorios.

ABSTRACT

Introduction: in recent years, there has been encouragement for the search of new treatments based on natural products with rather good acceptance worldwide; however, toxicity, dose and mechanism of action of many of these plants are unknown. *Arbutus unedo*, known as the strawberry tree, is widely used in traditional medicine around the world, popularly known for its diuretic, antiseptic properties and its use in cardiovascular diseases and hypertension

Objective: to determine the chemical composition and biological applications of *Arbutus unedo* to establish its potential for treatment of chronic infectious diseases.

Methods: comprehensive and updated review was conducted from 1999 to 2014 in different databases such as Science Direct, Scopus, Ebsco, PubMed and SciELO; it served to identify the main chemical compounds and the biological activity of extracts from different *A. unedo* parts.

Results: the review allowed us to determine the chemical wealth in terms of phenolic compounds and the variety of biological activities presented by this species which expands the possibilities of using it as a source of antioxidants, antibacterial, anti-hypertensive, anti-atherogenic and antiplatelet compounds, among others.

Conclusion: chemical richness, reports on few adverse effects in human beings, existence of vitamins, flavonoids, carotenoids and tannins turn this plant into a potential source of useful phytochemicals for the prevention and treatment of many diseases. It is necessary to continue performing bio-directed research to identify active principles for the development of antibiotics, antioxidants, anti-hypertensive and anti-inflammatory drugs of natural origin.

Keywords: plant extracts, *Arbutus unedo*, phenolic compounds, antioxidants, anti-inflammatory drugs.

INTRODUCCIÓN

El madroño o Árbol de la fresa (*Arbutus unedo* L.) (*Ericaceae*) es un arbusto verde de hoja perenne inferior a 4 m, con flores en racimos y de color crema; sus frutos son bayas de 2-3 cm de diámetro, de forma globosa y de color rojo oscuro cuando están maduros.¹⁻³ Este frutal es endémico de la zona del Mediterráneo - Atlántico y se encuentra principalmente en Europa y África⁴ también se encuentra en regiones con veranos calurosos e inviernos templados y lluviosos.¹ Se caracteriza por crecer en suelos arcillosos y secos, además de mostrar una fuerte resistencia a duras condiciones ambientales.²

Los frutos rara vez se consumen frescos por su sabor amargo, por lo que se transforman en mermelada, jalea de frutas, dulces y licores. El árbol de la fresa como es comúnmente conocido, se utiliza ampliamente en medicina tradicional. Por ejemplo, los frutos y las hojas se utilizan como astringentes, antisépticos, diuréticos, depurativos y laxantes.¹⁻⁶ Recientemente este fruto se ha utilizado para tratar problemas cardiovasculares. Además en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, dermatológicos y urológicos.^{1,4,7,8} Las hojas de esta especie han sido útiles para el tratamiento de la diabetes y enfermedades inflamatorias.^{1,4}

El propósito de esta revisión fue indagar sobre la composición química, la actividad biológica y el posible potencial medicinal de *A. unedo*, con el fin de incentivar el desarrollo de investigaciones para la utilización de los principios activos en el control de enfermedades que impactan la salud humana. La búsqueda de información se realizó en español e inglés; utilizando como palabras de búsqueda: *A unedo*, extractos de plantas, compuestos fenólicos, antioxidantes, antiinflamatorios. La información se seleccionó con una ventana temporal de búsqueda de 15 años (1999-2013), teniendo en cuenta que los artículos utilizados van desde Ayaz y col. (2000) a Abreu y col., (2014); para la revisión se utilizaron las siguientes bases de datos, *Ebsco*, *Science Direct*, *Scopus*, *PubMed* y *SciELO*, lo cual permitió identificar los principales compuestos químicos y la actividad biológica de *A. unedo*.

ESTUDIOS FITOQUIMICOS

Entre los metabolitos identificados mayoritariamente en los extractos hidroalcohólicos de la parte aérea de *A. unedo* se encuentra las vitaminas (tocoferoles, ácido ascórbico y carotenoides) y los compuestos fenólicos (derivados de ácido gálico, antocianinas y flavonoides). En las hojas se han encontrado taninos (36-37 %), glucósidos fenólicos, antocianinas, esteroides, carotenoides, glucósidos de iridooides y triterpenoides.^{3-5,9} En las raíces quinonas, antraquinonas, antocianinas, flavonoides y taninos.⁵ Estos compuestos son apreciados por sus efectos benéficos para la salud, como antioxidantes, antimicrobianos y anticancerígenos.^{1,7,8,10} Otros metabolitos de la planta son los ácidos aromáticos, iridooides, monoterpenoides y fenilpropanoides.⁵

La composición cualitativa de frutos y hojas de *A. unedo*, ha mostrado un mayor número de compuestos en el extracto de hojas en comparación con los frutos. Entre los que se encuentran una variedad de polifenoles: flavanoles (catequinas, dimeros procianidinas), ésteres de galato, flavonoides (glucósidos de quercetina, miricetina, kaempferol) y taninos (galotaninos y elagitaninos).¹ Así mismo, se ha encontrado que las frutas se caracterizan por contener compuestos de alta polaridad, de acuerdo con los porcentajes de extracción con agua, etanol y éter (35,6; 19,2 y 3 %, respectivamente).²

Esta especie se conoce por su actividad antioxidante, la cual se relaciona con un alto contenido de compuestos fenólicos que varían de acuerdo al solvente de extracción y la parte de la planta utilizada. La mayor concentración de compuestos fenólicos está en los extractos de las hojas obtenidos con acetona y etanol, 328, 58 mg y 254,50 mg equivalentes de ácido gálico (EAG)/g extracto, respectivamente.⁸ Para 19 genotipos la concentración de fenoles totales estuvo entre 150 mg a 200 mg EAG/g extracto; valores similares se han reportado en otros estudios.^{1,4,8} Igualmente se ha determinado que las hojas presentan un mayor contenido de compuestos fenólicos con relación a los frutos para los cuales se han reportado valores de 16,7 EAG /g.^{1,6} Esto indica que a pesar de que las frutas son las consumibles, son las hojas las que presentan un mayor contenido de compuestos fenólicos y que su concentración es mayor en la extracción con acetona, seguido por el etanol y por último por el agua.

El contenido de compuestos fenólicos varía de acuerdo al estado de maduración de los frutos, encontrándose que a pesar de que los porcentajes de extracción son mayores para los frutos maduros (45,0 %), seguidos por el estado intermedio (43,0 %) y por último el verde (24,8 %); el patrón es diferente en cuanto al contenido de compuestos fenólicos, debido a que tanto las frutas maduras, como inmaduras muestran valores similares (25,4 y 26,8 mg EAG/g de extracto, respectivamente), pero inferiores a los de la etapa intermedia, donde la composición se duplica (48,3 mg GAE/g de extracto). Los frutos de *A. unedo* presentan el doble del contenido fenólico en relación con otras bayas, como las fresas y frambuesas, representando un mayor potencial antioxidante.¹¹

En la tabla 1 se presentan los compuestos reportados para *A. unedo* que contribuyen al contenido fenólico. Esta especie se caracteriza por contener una gran cantidad de flavonoides y derivados en forma de glucósidos, los cuales han sido cuantificados en diferentes partes de la planta. En las raíces se han determinado compuestos tipo antocianina (3,65 mg/g), flavonoides (0,56 mg/g) y flavonas / flavonoles (0,17 mg/g);⁵ en los frutos 1,01 mg/g son antocianinas⁶, 0,27 mg/g son proantocianidinas y 0,12 mg/g son flavanoles.¹¹ El contenido de flavonoides reportado en las hojas fue de 20,70 y 30,30 mg quercetina / g de extracto en acetona y etanol respectivamente.⁸ El contenido de quercetina encontrado es similar al de las uvas, tomates y té verde; y la composición antocianica es similar a las nueces, manzanas, peras, pistachos y ciruelas rojas.⁶

Tabla 1. Principales metabolitos fenólicos aislados de *A. unedo*

Flavonoles ^{4,10}	Hojas	kaempferol, afzelina, juglanina, quercetina, isoquercetina, hiperósido, rutina, avicularina, quercitrina, miricetina, miricetina 3-ramnosido, miricetina 3-arabinósido y quercetina 3-arabinosido
	Frutos	juglanina, quercetina, quercitrina, quercetina 3-xilosido, miricetina, miricetina 3-xilósido y , quercetina 3-rutinosido
Antocianinas ^{6,11}	Frutos	cianidina, delfonidina, cianidina-3-glucósido, cianidina-3-arabinósido, cianidina-3-galactósido y delfinidina-3-galactósido
Flavanoles ^{4-6,11}	Hojas	galocatequina y catequina
	Frutos	galocatequina, catequina y epicatequina
Proantocianidina ⁶	Frutos	galocatequina-4, 8-catequina, catequina-4,8-catequina (B3), epicatequina-4,8-catequina (B1), epicatequina-4,6-catequina (B7), epicatequina-4,8-epicatequina (B2), epicatequina-4,8-epicatequina-4,8-catequina y epicatequina-4,8-epicatequina-4,8-epicatequina.
ácidos fenólicos ^{6,11}	Hojas	galato de etilo, arbutina,
	Frutos	p-hidroxibenzoico, protocatéquico, gálico, elágico, vanílico, m-anísico, gentísico, gálico 4-O-β-D-glucopiranosido, β-D-glucogalline, arbutina, 3-O-galoilshikimico, 5-O-galoilshikimico, 3-O-galoilquinico 5-O-galoilquinico, elágico glucosido, elágico arabinosido, elágico xilosido y metilelágico

Los ácidos fenólicos también contribuyen al potencial antioxidante de esta planta, los que se han cuantificados en los frutos, encontrándose valores de 10,7; 1,9; 0,6; 0,3; 0,12 y 0,05 mg/g de peso seco, para los ácidos gálico, cafeico, protocatéquico, gentísico, p-hidroxibenzoico, vanílico y m-anísico, respectivamente.^{3, 5, 6,11} El ácido gentísico es el compuesto más abundante en la miel de las flores, con una concentración promedio de $414,1 \pm 69,8$ mg/kg.¹²

Los frutos son fuente de minerales como Ca, K, Mg, Na y P; en ellos se ha reportado un alto contenido de agua (74,5 %), bajo porcentaje de celulosa (6,4 %) y proteína en un 3,4 %.² En esta planta los frutos frescos contienen 15,7 g /100 g de azúcar, entre 150 y 280 mg/100 g de vitamina C y 0,8 g/100 g de ácidos orgánicos. Los azúcares reportados para esta fruta son fructosa (27,8 %), glucosa (21,5 %), sacarosa (1,8 %) y maltosa (1,1 %)³, los cuales aumentan en estado seco.^{6,7} La acidez característica se debe a la presencia de los ácidos fumárico, málico, láctico, y subérico, en concentraciones de 1,94; 0,84; 0,49 y 0,23 mg/g, respectivamente.^{3,6}

Los ácidos grasos han sido cuantificados en las tres etapas de maduración encontrando una alta proporción de $\omega 3/\omega 6$ dentro de los poliinsaturados (PUFA) la fracción principal con un 52 % de ácidos grasos totales; seguido por los monoinsaturados (MUFA) con porcentajes que varían de 27-34 % según el estado de maduración y en menor proporción están los saturados (SFA) que no varían. Entre los ácidos mayoritarios se encontraron el ácido linoléico (37-43 %), el ácido linolénico (19-20 %) y el ácido oleico (26-29 %) cuyos porcentajes dependen de la maduración de los frutos.¹¹

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los estudios sobre efectos tóxicos de *A. unedo* son limitados; sin embargo, los reportes al respecto muestran que esta planta no presenta un potencial tóxico para células humana o animales; es así como los resultados de un estudio realizado en Portugal demuestran que el consumo de bayas de madroño no constituye un riesgo para la salud humana, sus frutos se recomiendan para la producción de brandy y esta especie es reconocida como pionera y no tóxica.¹³ Este efecto no tóxico para *A. unedo* también fue demostrado en un estudio que evaluó el potencial antioxidante y el efecto de *Rubus idaeus* (Frambuesa) y *A. unedo* sobre la viabilidad celular de un neuroblastoma, donde se observó degeneración en un 36,6 % por *R. idaeus* mientras que *A. unedo* no causó ningún efecto sobre la viabilidad celular del neuroblastoma.¹⁴ Igualmente un estudio que buscó evaluar el efecto antihiperlipémico de tres especies de plantas incluida *A. unedo*, mostró en los test de toxicidad un alto valor de LD₅₀ que sugiere ningún efecto adverso al utilizar la planta.¹⁵

In vitro, se ha reportado que los extractos crudos (etanol o acetona) de *A. unedo*, disminuyen la viabilidad de fibroblastos humanos que se determina por la disminución de la actividad de la deshidrogenasa mitocondrial, lo cual se interpreta como cierta actividad citotóxica de los extractos de la planta frente a estas células humanas.⁸ Sin embargo, otros investigadores, con el mismo ensayo, encontraron que el extracto acuoso de *A. unedo* a diferentes concentraciones (0.9 a 29.6 mg GAE/mL) no ocasiona reducción en la viabilidad de las líneas celulares humanas, *epiteliales alveolares* (A549/8) y *leucemia monocítica* (THP-1).¹⁶

Algunas enfermedades cardiovasculares, endocrinas, oncológicas y neurológicas, están relacionadas con la producción de radicales libres. En las células las especies reactivas del oxígeno (ERO) actúan sobre las proteínas generando modificación oxidativa de los aminoácidos y clivaje peptídico. En el DNA y RNA alteran las bases, se presentan

cross-links con proteínas, cambios en el marco de lectura y reordenamiento cromosómico. En los lípidos causan peroxidación y en los carbohidratos, fragmentación durante la fase no enzimática, autooxidación y producción de mutágenos.¹⁷

Las células controlan el nivel de radicales libres y especialmente las ERO, mediante mecanismos enzimáticos (superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) o catalasa) y no-enzimáticos (vitamina C, A y E, glutatión, carotenoides, ácidos fenólicos y flavonoides).¹⁸ Cuando estos mecanismos no son efectivos se utilizan antioxidantes artificiales, cuyo uso ha sido restringido gradualmente por estar asociados con efectos cancerígenos. Actualmente se incrementa la demanda de antioxidantes naturales obtenidos de plantas medicinales con alto contenido de compuestos fenólicos. Una de las especies prometedoras para la obtención de sustancias antioxidantes y de interés para la industria alimentaria, farmacéutica y química, es *A. unedo*, cuyas funciones biológicas son atribuidas a su rica composición en antioxidantes como vitaminas, carotenoides y compuestos fenólicos.¹¹

Para el estudio del potencial antioxidante de *A. unedo* se han utilizado los métodos *in vitro* e *in vivo*,^{8,17,19,20} los cuales son clasificados como directos e indirectos. Los métodos indirectos han permitido estudiar la capacidad antioxidante al estabilizar radicales libres cromógenos como el ABTS ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico, DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazilo) y FRAP poder antioxidante reductor de hierro).^{21, 22} Por su parte, los métodos directos han estudiado el efecto de los extractos de *A. unedo* sobre la degradación oxidativa de un sistema, empleando proteínas, plasma sanguíneo, lipoproteínas y membranas biológicas.²¹

Con el DPPH se ha demostrado que tanto los extractos acuosos de hojas y frutas presentan considerable eficiencia atrapadora de radicales DPPH con valores de EC₅₀ 0,087 y 0,790 mg/mL, respectivamente, lo cual puede relacionarse con el contenido fenólico ya que es diez veces mayor en las hojas frente a los frutos.¹ La actividad antioxidante de las frutas varía a lo largo de la maduración, donde el estado maduro presenta la mayor capacidad, seguido por el intermedio y el inmaduro (EC₅₀ 0,25; 0,37 y 0,58 mg/mL respectivamente), estas diferencias pueden relacionarse con el aumento de antocianinas y azúcares a medida que ocurre la maduración.¹¹ El potencial antioxidante varía de acuerdo al solvente de extracción y la parte de la planta utilizada, por ejemplo para los extractos en etanol y acetona de las hojas se observaron valores de EC₅₀ 0,021 y 0,026 mg/mL respectivamente, que fueron bajos al comparar con el patrón de referencia utilizado trolox, (EC₅₀ 0,0017 mg/mL).⁸ Con el método ABTS se encontró, para los extractos en metanol y etanol de las hojas, un valor de TEAC de 1,71 mM y 2,25 mM, respectivamente, que se asocia con la composición fitoquímica previamente reportada, al poseer compuestos antioxidantes lipofílicos e hidrofílicos como lípidos, taninos, vitamina E y glucósidos de flavonoides y fenoles.²⁰ Estos resultados permiten deducir que esta especie contiene metabolitos que estabilizan los radicales mediante un mecanismo principal de transferencia electrónica, con un aporte secundario de transferencia de átomos de hidrógeno. En el método FRAP se evidenció un mayor potencial de reducción para las hojas frente a los frutos (EC₅₀ 0,318 mg/mL y 2,894 mg/mL)¹. Igualmente se determinó que el estado de maduración intermedio es el que presenta el valor más bajo de EC₅₀ (1,09 mg/mL) y el de mayor contenido fenólico, mientras que los frutos verdes presentaron el menor contenido de fenoles totales y el mayor valor de EC₅₀ (2,00 mg/mL).⁷ Esta relación entre el contenido de compuestos fenólicos y el poder reductor también fue observada en las hojas donde los valores de EC₅₀ <0,4 mg/mL fueron para los extractos con mayor contenido fenólico,⁴ indicando que los compuestos fenólicos presentan un poder reductor y reflejan su capacidad para regular el estado redox del plasma o tejidos mediante un mecanismo de transferencia de electrones.

El potencial antioxidante en esta especie también ha sido medido en un modelo con eritrocitos humanos, que permitió estudiar la interacción oxidante/antioxidante. Los extractos de las hojas y frutos de *A. unedo* presentaron valores de CI_{50} de 0,062 mg/mL y 0,430 mg/mL, respectivamente, frente a CI_{50} 0,031 mg/mL obtenida para el control (ácido ascórbico), mostrando un efecto protector contra la hemólisis de eritrocitos provocada por el daño oxidativo y la descomposición térmica del 2,2'-azobis (2-amidinopropano) dihidrocloruro (AAPH). Así mismo, el efecto inhibitor de los extractos sobre la peroxidación lipídica, fue significativo, CI_{50} 0,075 y 0,732 mg de extracto/mL para hojas y frutas, respectivamente.¹

Con estos datos se concluye que *A. unedo* tiene potencial contra el estrés oxidativo por su capacidad estabilizadora de radicales libres o secuestradora de radicales, quelar iones metálicos, retardar la degradación oxidativa, inhibir las oxidasas y reducir el estrés por especies reactivas de nitrógeno (RNS).^{1,17} Por lo que ningún método refleja por sí solo la "capacidad antioxidante total" de una muestra, puesto que este parámetro deberá expresar la capacidad de antioxidantes lipofílicos e hidrofílicos, reflejar y diferenciar los diversos mecanismos antioxidantes y evaluar la reactividad del antioxidante frente a diversas especies reactivas.²¹

La actividad antioxidante de los extractos de *A. unedo* también se ha investigado *in vivo*, con el fin de conocer su viabilidad y biodisponibilidad, por ejemplo, los compuestos que conservan la secuencia catecol (3,4-o-dihidroxi) son los responsables de la actividad antiradicalaria, permiten establecer que el potencial antioxidante de los flavonoides y se relaciona con el número y posición de los grupos hidroxilo.²³ En este sentido, las hojas y frutos de *A. unedo* pueden ser aprovechadas en medicina como una fuente potencial de antioxidantes, suplementos dietéticos o alimentos funcionales naturales, con lo que se reduciría el uso de productos sintéticos y aditivos que pueden tener efectos tóxicos y carcinogénicos.^{1,4}

En un modelo animal de ratas con hipertensión inducida por L-NAME (metil éster NG-nitro-L-arginina) se coadministró el extracto acuoso de las hojas y de la raíz de *A. unedo* demostrando que se revierte el desarrollo de la hipertensión y se mejora la función renal y cardiovascular.²⁴ La acción de los extractos posiblemente está relacionada con la presencia de los compuestos fenólicos como la cianidina 3-glucósido y proantocianidinas, que actúan sobre la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) promoviendo la síntesis de óxido nítrico (ON), involucrado en la vasorrelajación de la aorta lo que mejora la disfunción endotelial y la estabilización de la presión sanguínea. Estos efectos, sumados al potencial antioxidante se muestran como una opción prometedora en la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis.²⁵

Los extractos de las hojas de *A. unedo* también presentan efecto antiagregante plaquetario debido a que reducen la agregación inducida por la trombina de manera dosis dependiente, a concentraciones inferiores a 0,015mg/mL de extracto. La actividad antiagregante se atribuye a la reducción en la movilización de Ca^{++} extra e intracelular, a la inhibición de la fosforilación de la proteína tirosinquinasa y a la disminución en la producción de ERO.²⁶

El extracto acuoso de hojas de *A. unedo* también muestra actividad antimicrobiana frente a las bacterias Gram positivas: *B. cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus* y *S. epidermis*; y Gram negativas: *E. coli* y *P. aeruginosa*. Las bacterias Gram positivas fueron más susceptibles al tener una MIC de 1,0 mg/mL para *B. cereus*, *B. subtilis*, y *S. epidermis* mientras que para *P. aeruginosa* fue de 2,5 mg/mL y para *E. coli* fue de 5 mg/mL.⁴ Estos resultados son superiores a los reportados para los extractos metanólicos frente al crecimiento de *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* (600 μ g/mL),

lo cual se atribuye a los componentes fenólicos, en los que se evidencia actividad antimicrobiana contra un amplio espectro de microorganismos.⁵

ACTIVIDAD SOBRE EL SISTEMA INMUNE

La reacción inflamatoria se inicia después de la agresión, con la liberación de mediadores inflamatorios preformados (aminas vasoactivas: histamina y serotonina) y sintetizados *de novo* (eicosanoides, factor activador de plaquetas, ON, ERO, citoquinas: IL-1alfa, IL-6, TNF-alfa y factores derivados del plasma). Los principales blancos en la terapia antiinflamatoria y mediadores de la inflamación son los eicosanoides (figura 1), ya que las enzimas que sintetizan estos compuestos son inhibidas por los polifenoles como la quercitina, proantocinidinas y kaempferol.²⁵

La actividad antiinflamatoria de *A. unedo* ha sido demostrada *in vivo*, en murinos con pleuritis inducida con carragenina, donde se ha encontrado que al tratar ratones con el extracto acuoso de las hojas se disminuye la expresión de iONS, PGE₂, IL-1alfa TNF-alfa-beta IL-6 en los exudados pleurales de los ratones. En los pulmones hubo una reducción de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), la iNOS y la COX-2 lo cual se correlacionó con una disminución significativa en la actividad de la mieloperoxidasa (MPO) en el tejido. El mecanismo molecular responsable del efecto antiinflamatorio se debió a la inactivación del factor transcripcional STAT3 (Traductora de señales y Activadora de la Transcripción) en los animales con pleuritis tratados con *A. unedo*, lo cual se asoció con una reducción en el infiltrado de neutrófilos y en el daño celular. Los autores corroboraron, que en una línea epitelial alveolar humana, el extracto fenólico de la planta inhibe de manera dosis dependiente la activación de STAT inducida por Interferón gamma y la IL-6.¹⁶

En el sistema inmune los antioxidantes actúan sobre las EROs producidas durante la respuesta inflamatoria, especialmente en el proceso fagocítico (figura 1). Los flavonoides (quercetina, kaempferol y isorhamnetina) inhiben la generación de peróxido de hidrógeno durante el estallido respiratorio de los neutrófilos *in vitro*, por la inhibición de la enzima NADPH oxidasa. La actividad antioxidante de los flavonoides depende de los enlaces dobles (C2-3), los cuales actúan como inhibidores de la producción de las EROs por los fagocitos, y de los grupos hidroxilo que les otorga la propiedad de quelar iones metálicos y la actividad antiradicalaria.²⁷

unedo en el tratamiento y prevención de los efectos adversos de la radiación UV en la piel, incluyendo el riesgo de cáncer.²⁸

CONCLUSIÓN

La riqueza química que presenta esta especie, unido a los estudios reportados hasta el momento sobre el potencial tóxico de la planta que muestran que no existen efectos adversos en seres humanos, la presencia de vitaminas, flavonoides, carotenoides y taninos la convierte en una fuente potencial para la obtención de fitofármacos útiles en la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades. Se debe continuar con investigaciones biodirigidas que identifiquen principios activos para el desarrollo de antibióticos, antioxidantes, antihipertensivos y antiinflamatorios de origen natural.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Mendes L, Freitas V, Baptista P, Carvalho M. Comparative antihemolytic and radical scavenging activities of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) leaf and fruit. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:2285-91.
2. Musa M, Haciseferogullari H. The Strawberry (*Arbutus unedo* L.) fruits: Chemical composition, physical properties and mineral contents. *J Food Eng.* 2007;78:1022-28.
3. Ayaz F, Kucukislamoglu M, Reunanen M. Sugar, Non-volatile and Phenolic Acids Composition of Strawberry Tree (*Arbutus unedo* L. var. *ellipsoidea*). *Fruits. J Food Compost Anal.* 2000;13:171-7.
4. Malheiro R, Sá O, Pereira E, Aguiar C, Baptista P, Pereira J. *Arbutus unedo* L. leaves as source of phytochemicals with bioactive properties. *Ind Crops Prod.* 2012;37:473-8.
5. Mohamed A, Hocine A, Amel B, Nawel M, Boufeldja T. Antimicrobial activity and phytochemical screening of *Arbutus unedo* L. *Journal of Saudi Chemical Society.* 2013;17: 381-5.
6. Pallauf K, Rivas-Gonzalo J, Del Castillo M, Cano M, Pascual-Teresa S. Characterization of the antioxidant composition of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) fruits. *J. Food Compos. Anal.* 2008;21:273-81.
7. Oliveira I, Baptista P, Malheiro R, Casal S, Bento A, Pereira J. Influence of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) fruit ripening stage on chemical composition and antioxidant activity. *Food Res Int.* 2011;44:1401-07
8. Andrade D, Gil C, Breitenfeld L, Domingues F, Duarte A. Bioactive extracts from *Cistus ladanifer* and *Arbutus unedo*. *Ind Crops Prod.* 2009;30:165-7.
9. Fiorentino A, Castaldi S, Abrosca B, Natale A, Carfora A, Monaco P. Polyphenols from the hydroalcoholic extract of *Arbutus unedo* living in a monospecific Mediterranean Woodland. *Biochem Syst Ecol.* 2007; 35:809-11.

10. Pabón L, Hernández-Rodríguez P. Importancia química de *Jatropha curcas* y sus aplicaciones biológicas, farmacológicas e industriales. *Rev Cubana Plant Med.* 2012;17; 14-209.
11. Oliveira I, Guedes P, Malheiro R, Baptista P, Pereira J. Volatile profile of *Arbutus unedo* L. fruits through ripening stage. *Food Chem.* 2011;128:667-73.
12. Tuberoso C, Bifulco E, Caboni P, Cottiglia F, Cabras P, Floris I. Floral markers of strawberry tree (*Arbutus unedo*) honey. *J Agric Food Chem.* 2010;58:384-89
13. Abreu M, Godinho B, Magalhães M. Risk assessment of *Arbutus unedo* L. fruits from plants growing on contaminated soils in the Panasqueira mine area, Portugal. *Journal of Soils and Sediments.* 2014; DOI 10.1007/s11368-013-0835-7, 1-14.
14. Fortalezas S, Tavares L, Pimpão R, Tyagi M, Pontes V, Alves P, Mcdougall G, Stewart D, Ferreira R, Santos C. Antioxidant properties and neuroprotective capacity of strawberry tree fruit (*Arbutus unedo*) *Nutrients.* 2010;2(2):214-29.
15. Bnouham M, Merhfouf F, Legssyer A, Mekhfi H, Maâllem S, Ziyat A. Antihyperglycemic activity of *Arbutus unedo*, *Ammoides pusilla* and *Thymelaea hirsuta*. *Pharmazie.* 2007; 62(8):630-32.
16. Mariotto S, Esposito E, Di Paola R, Ciampa A, Mazzon E, Carcereri A, et al. Protective effect of *Arbutus unedo* aqueous extract in carrageenan-induced lung inflammation in mice. *Pharmacol Res.* 2008;57:110-124.
17. Carochi M, Ferreira IC. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol.* 2013;51:15-25
18. Hernández-Rodríguez P. Líneas de defensa contra la producción de radicales libres en diabéticos con retinopatía. *Ciencia y tecnología para la salud visual y ocular.* 2005;5:59-65
19. Rosa A, Tuberoso C, Atzeri A, Melis M, Bifulco E, Dessì M. Antioxidant profile of strawberry tree honey and its marker homogentisic acid in several models of oxidative stress. *Food Chem.* 2011;129:1045-53.
20. Pabuccuoglu A, Kivcak B, Bas M, Mert T. Antioxidant activity of *Arbutus unedo* leaves. *Fitoterapia.* 2003;74: 597- 99.
21. Londoño J. Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad. En: *Desarrollo y Transversalidad 5 ed.* Medellín, Colombia: Corporación Universitaria Lasallista;2012. p.129-62.
22. Kuskoski E, Asuero M, Agustín G, Troncoso A, Mancini-Filho J, Fett R. Aplicación de diversos métodos químicos para determinar actividad antioxidante en pulpa de frutos. *Food Sci. Tech.* 2005;25(4):726-32.
23. Kawai Y. Immunochemical detection of food-derived polyphenols in the aorta: macrophages as a major target underlying the anti-atherosclerotic activity of polyphenols. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(4):609-17.
24. Afkir S, Nguetlefack T, Aziz M, Zoheir J, Cuisinaud G, Bnouham M, et al. *Arbutus unedo* prevents cardiovascular and morphological alterations in L-NAME-induced

hypertensive rats Part I: Cardiovascular and renal hemodynamic effects of *Arbutus unedo* in L-NAME-induced hypertensive rats. J Ethnopharmacol. 2008; 116:288-95.

25. Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, Benedetto R, Filesi C, Masella R. Polyphenols, intracellular signaling and inflammation. Ann Ist Super Sanità. 2007;43(4):394-405.

26. El Haouari M, Lopez J, Mekhfi H, Rosad, J, Salido G. Antiaggregant effects of *Arbutus unedo* extracts in human platelets. J Ethnopharmacol. 2007;113:325-31.

27. Ciz M, Denev P, Kratchanova M, Vasicek O, Ambrozova G, Lojek A. Flavonoids Inhibit the Respiratory Burst of Neutrophils in Mammals. Oxid Med Cell Longev. 2012; ID181295,1-6.

28. Nichols J, Katiyar S. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms, Arch Dermatol Res. 2010;302(2):71-90.

Recibido: 22 de abril de 2014

Aprobado: 15 de mayo de 2014

Patricia Hernández-Rodríguez. Carrera 2 No. 10 -70 Bloque A 5 piso. Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de La Salle. Bogotá D.C. Colombia. Teléfono: 57-(1)-3535360 ext. 2500. Fax: 57-(1)-2829959. Correo electrónico: phernandez@unisalle.edu.co