

Boldo

Indicaciones terapéuticas

En este artículo se analizan el origen, la composición química, la actividad farmacológica, las indicaciones terapéuticas, la posología, la toxicidad y los efectos adversos del *Peumus boldus* o boldo, una planta medicinal originaria de América del Sur, pero conocida y usada en Europa desde hace ya varios siglos.

ÁNGEL M. VILLAR DEL FRESNO, PILAR GÓMEZ-SERRANILLOS

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

El boldo es una especie medicinal, perteneciente a la familia *Monimiaceae*, originaria de Chile y descrita por Molina en 1782 con el nombre de *Peumus boldus*. Unos años más tarde, en 1794, Ruiz y Pavón la denominan *Ruizia fragans*, tras efectuar también su descripción, y es H. Baillon quien, en 1869, en su *Histoire des plantes*, presenta un estudio completo del boldo, al que llama *Peumus boldus*.

La *Real Farmacopea Española* aporta la siguiente definición: «La hoja de boldo consiste en la hoja desecada, entera o fragmentada de *Peumus boldus* Molina». Precisa, además, que «la droga entera contiene no menos de 20 ml/kg y no más de 40 ml/kg y la droga fragmentada no menos de 15 ml/kg de aceite esencial. Contiene no menos del 0,1 por ciento de alcaloides totales, expresado como boldina (C₁₉ H₂₁ NO₄; M_r 327,4), calculado respecto a la droga anhidra».¹

También se utiliza la corteza para la extracción de boldina.

Composición química

La droga desecada contiene principalmente aceite esencial, flavonoides y alcaloides.

El aceite esencial está constituido por hidrocarburos monoterpénicos (li-

moneno, α - y β -pineno, p-cimeno) y monoterpenos oxigenados (ascaridol, alcanfor, cineol, linalol)^{3,4}. Se han identificado hasta 46 componentes del aceite esencial, 22 de los cuales fueron descritos por primera vez en *Peumus boldus*.⁵

En cuanto a los flavonoides, contiene heterósidos (glucosa, ramnosa y arabinosa) de flavonoles comunes, derivados del ramnetol, isoramnetol y kaenferol. Los enlaces heterosídicos se establecen entre los hidroxilos de la posición 3 y 7 de las geninas⁶.

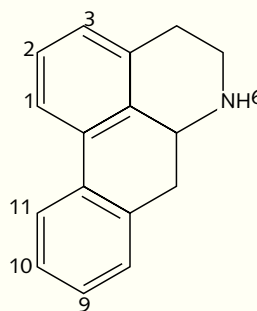
Los principios activos más destacados son alcaloides isoquinoleínicos (tabla I), derivados de aporfina y noraporfina, de los que se han aislado más de 20, de los cuales el mayoritario es boldina (representa aproximadamente un tercio de los alcaloides totales). Contiene, además, glaucina (forma O-dimetilada de boldina), isoboldina, isocoridina, lauroletsina, laurotetanina y su derivado N-metilado, etc. La droga contiene también (+) reticulina, precursor de estos compuestos tetracíclicos (tabla I).

Estudios genéticos sobre la influencia en el contenido en alcaloides han demostrado que no existen diferencias significativas en la concentración de boldina en muestras procedentes del norte, centro o sur de Chile. Respecto al aceite esencial, las muestras procedentes del norte presentan mayor contenido en ascaridol, mientras que el p-cimeno es el constituyente mayoritario de aquellas que proceden del sur del país^{3,7}.

La planta también contiene taninos y resina.

Tabla I.
Estructura de los alcaloides más destacados de la hoja de boldo

Nombre	1	2	3	6	9	10	11
Boldina	OCH ₃	OH	H	CH ₃	OH	OCH ₃	H
Isoboldina	OH	OCH ₃	H	CH ₃	OH	OCH ₃	H
Glaucina	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H



Origen

La especie *Peumus boldus* presenta un área de distribución bastante restringida. Es originaria de la zona de Chile, y se desarrolla principalmente en las provincias de Valparaíso, Santiago y Concepción, que gozan de clima casi mediterráneo. Se puede encontrar, además, en Ecuador, Argentina, Bolivia y Perú. Se desarrolla, aclimatada, en Marruecos y otros puntos del norte de África.

Es un árbol pequeño, de hojas perennes, de color verde grisáceo y con peciolo corto (véase imagen de apertura de este artículo). Son hojas enteras, opuestas, ovaladas, con textura coriácea, dura y quebradiza. Presentan los bordes del limbo ligeramente enrollados hacia la cara inferior y con la cara superior cubierta de prominencias que le dan aspecto granuloso, rugoso al tacto. El envés de la hoja es liso, con las nervaduras prominentes.

El boldo es una especie dioica: sus flores masculinas tienen un perianto amarillo pálido y las femeninas poseen un pistilo con numerosos carpelos



Fig. 1. Flores de boldo

uniovulados (fig. 1). El fruto es una drupa (fig. 2). Su olor es aromático, fuerte (recuerda al alcanfor o al limón).

Como sucede con la historia de muchas plantas medicinales, G. Dujardin-Beaumetz, médico francés de origen español (1833-1895) refiere lo que le contó Brenier de Montmorand, embajador francés en Chile, acerca de cómo se descubrieron las propiedades del boldo, que citamos textualmente: «En las posesiones de un tal Sr.

Navarro, en las cordilleras, las ovejas morían en gran cantidad de una enfermedad del hígado. Un día reparó con ramas del boldo las vallas de su campo. Los animales las devoraron con avidez y la epidemia cesó enseguida»².

En la actualidad las hojas de boldo se usan como hepatoprotectoras (efecto debido a la boldina) y como coleréticas-colagogas (se señala una posible sinergia entre alcaloides, flavonoides y el aceite esencial).

Actividad farmacológica

Según diversas farmacopeas y tratados de plantas medicinales, los extractos obtenidos a partir de hoja de boldo se han usado para el tratamiento de muy diversas afecciones, como dolor de cabeza, reumatismo, dispepsia, alteraciones nerviosas, dolores menstruales, inflamaciones del tracto urinario e incluso como sedante e hipnótico suave. No obstante, las propiedades atribuidas tradicionalmente a la hoja de boldo son coleréticas, colagogas, diuréticas y estomacicas⁸.

Estudios *in vitro*

La investigación realizada *in vitro* ha permitido atribuir al boldo distintas acciones farmacológicas: desde la antioxidante hasta la relajante de la musculatura lisa, pasando por actividad sobre el sistema musculoesquelético, sobre el sistema nervioso central o antimicrobiana.

Actividad antioxidante. Estudios recientes, centrados en la búsqueda de antioxidantes naturales procedentes de plantas medicinales tradicionalmente utilizadas en el tratamiento de



Fig. 2. *Peumus boldus* Molina

afecciones relacionadas con el estrés oxidativo, como enfermedades inflamatorias hepáticas, han profundizado en la actividad antioxidante del boldo y su principio activo, la boldina, en sistemas biológicos y no biológicos. Uno de los primeros trabajos que determinó la actividad antioxidante de la boldina, junto con la de otros alcaloides bencilisoquinoleínicos, fue el realizado por Rios et al., mediante el empleo de un sistema inducido por Fe^{3+} -EDTA en presencia de peróxido de hidrógeno⁹.

Poco después, Bannach et al¹⁰ comprobaron, en un estudio realizado en hepatocitos de rata, cómo la boldina inhibía de forma dosisdependiente el daño celular inducido por hidropéroxido de tertbutilo; en el estudio, la preincubación con boldina o la adición simultánea de boldina e hidropéroxido de tertbutilo protegieron completamente la viabilidad celular.

Las mismas propiedades captadoras de radicales libres y antioxidantes de la boldina han sido estudiadas por Jiménez et al usando una metodología basada en la lisis de eritrocitos de rata inducida por radicales libres. Los autores comprobaron sus propiedades protectoras dosisdependientes frente al daño inducido por el iniciador de radicales libres 2, 2'-azo-bis(2amidinopropano) (AAPH); además del efecto antioxidante también se apreció un efecto citoprotector frente al daño hemolítico inducido químicamente¹¹.

Se ha demostrado que la presencia de boldina disminuye los efectos letales en cultivos de *Escherichia coli* provocados por productores de especies reactivas de oxígeno. Los autores sugieren que la protección observada con boldina se puede explicar por su mecanismo de acción antioxidante¹².

La capacidad de boldina de proteger *in vitro* los sistemas biológicos frente a la acción peroxidativa de los radicales libres ha sido confirmada por otros autores sobre un homogeneizado de cerebro de rata y otros test con distintos valores de IC_{50} , dependiendo del ensayo realizado¹³.

Al ser muchos los trabajos que demuestran la actividad antioxidante de la boldina, son también numerosos los estudios existentes dirigidos a dilucidar su mecanismo de acción, y han permitido establecer que actúa como captador de radicales libres, sobre to-

do del radical hidroxilo. La actividad antioxidante de la boldina ha sido atribuida a la presencia del grupo bifenilo en la estructura aporfinoide. Investigaciones recientes han observado que boldina también inhibe la producción de óxido nítrico en la mitocondria, y otros autores sugieren que, además de su actividad captadora de radicales libres, la boldina podría proteger algunos componentes vitales de la célula, no sólo disminuyendo la activación metabólica de xenobióticos potencialmente tóxicos, sino también aumentando su eliminación. Todo ello contribuye a su actividad antioxidante^{14, 15}.

Por otra parte, Schmeda-Hirschmann et al¹⁶, acertadamente, han estudiado la relación entre la composición química y la actividad antioxidante de *Peumus boldus* e indican que la capacidad captadora de radicales libres de la hoja de boldo puede ser debida no sólo a su contenido en boldina, sino también a la presencia de compuestos fenólicos, basándose en el elevado contenido del extracto en catequinas en relación con boldina (37:1) y en los valores obtenidos para ambos compuestos en ensayos de inhibición de la peroxidación lipídica (75,6 y 12,5 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente).

Actividad relajante. Otro de los efectos producidos por la boldina, comprobado experimentalmente, ha sido el relajante sobre musculatura lisa. La boldina actúa, de manera dosisdependiente, en contracciones inducidas por la acetilcolina en íleon aislado de rata. El mecanismo de acción es un antagonismo competitivo¹⁷.

Actividad sobre músculo esquelético. Se han estudiado los efectos de boldina sobre músculo esquelético en diafragma de ratón. A bajas concentraciones este alcaloide potencia la contracción inducida por rianodina, de forma dosisdependiente. Los resultados obtenidos al administrar concentraciones superiores permitieron a los autores concluir que la boldina podría provocar sensibilización del receptor e inducir la liberación de Ca^{2+} almacenado¹⁷.

Actividad sobre el sistema nervioso central. También se ha estudiado el efecto inhibitorio sobre sistema nervio-

so central de la boldina, incluyendo acciones neurolépticas, anticonvulsivantes y antinociceptivas, mediadas por receptores dopaminérgicos D_2 ; no obstante, estas acciones comprobadas *in vitro*, serían poco relevantes en sistemas *in vivo*, posiblemente debido al difícil acceso de la molécula a ciertas regiones del sistema nervioso central¹⁸.

Actividad antimicrobiana. Por otra parte, se ha estudiado la actividad antimicrobiana del aceite esencial obtenido por hidrodestilación a partir de hojas de *Peumus boldus*. El ensayo se ha realizado determinando la concentración mínima bactericida y fungicida frente a diversos microorganismos, y han resultado ser los más sensibles *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus sp.* y *Candida sp*¹⁹.

Estudios *in vivo*

La propiedades coleréticas, colagogas, diuréticas y estomáquicas atribuidas tradicionalmente al boldo ha sido comprobadas mediante experimentación animal en estudios realizados principalmente en los años 70 y 80. La acción colerética del boldo ha sido demostrada en diversos estudios de experimentación animal.

Actividad colerética. En rata se ha demostrado una actividad colerética importante, medida por la secreción de bilis, tras administración intraduodenal del extracto etanólico purificado (250 y 500 mg/ml), del extracto etanólico bruto y de una infusión de ho-



Fig. 3. Hojas de boldo

jas de boldo. Esta actividad del extracto ha sido comprobada también con la boldina pura, que provocó un aumento en la secreción de bilis en ratas a dosis comprendidas entre 5 y 20 mg/kg, si bien diversos autores apuntan la posibilidad de que el efecto colerético sea debido a un sinergismo de acción entre los alcaloides y los flavonoides (no sólo a los alcaloides), teoría basada en el hecho de que el extracto de la hoja mostró más actividad que el alcaloide aislado²⁰; si bien existen algunos ensayos que ponen en duda esta actividad colerética

Actividad hepatoprotectora. También se ha establecido experimentalmente la actividad hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de boldo (con un contenido en boldina de 0,06-0,115%) frente a la toxicidad inducida por tetracloruro de carbono. La actividad del extracto resultó superior (70% de protección) a la de la boldina (49% de protección)²¹.

Actividad antiinflamatoria. Tanto el extracto purificado de hojas de boldo como la boldina, administrados a animales de experimentación, han manifestado una importante actividad antiinflamatoria, evaluada mediante el test de reducción del edema plantar inducido por carragenina. Se observó también una prevención en el aumento de temperatura rectal en conejos tratados con pirógenos. Se ha observado que boldina inhibe la síntesis de prostaglandinas. Estas propiedades antiinflamatorias, junto con la actividad citoprotectora de boldina, se han confirmado en un modelo experimental de colitis aguda^{21, 22}.

Actividad antiaterosclerótica. Se ha demostrado que la boldina disminuye el desarrollo de aterosclerosis (reduce las lesiones hasta en un 40% en relación con el control²³).

Indicaciones terapéuticas y posología

La Comisión E alemana recoge únicamente los empleos de la hoja de boldo (fig. 3) derivados de su actividad espasmolítica, colerética y estimulante de la secreción gástrica: «dispepsia suave y espasmos gastrointestinales». Reco-

mienda la dosis, salvo modificación por prescripción, de 3 g de droga al día e indica que no debe ser usada en enfermedades hepáticas graves ni cuando existe obstrucción de conductos biliares²⁴.

Por otra parte, ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytoterapy*) incluye las siguientes indicaciones: tratamiento de alteraciones hepatobiliares menores y tratatamiento sintomático de alteraciones digestivas suaves. Se administran diversas formas farmacéuticas orales. La dosis que recomienda para adultos es de 2 a 5 g de la droga en infusión; 0,2-0,6 g de droga o el equivalente del extracto hidroalcohólico; 1 a 3 ml de tintura (1:5, 80% etanol) o entre 0,5 y 1 ml de extracto fluido (1:1, 80% etanol). Indica que no debe ser usada de forma continua durante más de 4 semanas y añade que está contraindicada en situaciones de obstrucción biliar.

Otras indicaciones recogidas en bibliografía son: colagogo, estimulante hepático, diurético, antiséptico urinario suave y en el tratamiento de cálculos biliares, reumatismo, dolores hepáticos o de vejiga, trastornos gastrointestinales como el estreñimiento y específicamente en colelitiasis dolorosas⁴.

Toxicidad y efectos adversos

A las dosis recomendadas en terapéutica, se considera que la hoja de boldo carece de efectos tóxicos. Las dosis necesarias para inducir toxicidad, letalidad o efectos secundarios en animales son relativamente altas. La DL₅₀ de boldina en ratón y cobayo es, respectivamente, de 500 y 1.000 mg/kg, tras administración oral. La administración a ratas de extracto hidroalcohólico a dosis de 3 g/kg no puso de manifiesto efectos tóxicos²⁰.

Dosis muy elevadas del extracto etanólico (800 mg/kg/día), administradas a animales de experimentación en los primeros días de gestación, dieron como resultado abortos y efectos teratogénicos, por lo que no debe ser usado en embarazo y lactancia sin control médico²⁵.

El aceite esencial, como ocurre con otros muchos, es tóxico, habiéndose establecido la DL₅₀ en 0,13 g/kg en rata y provocando convulsiones con dosis de 0,07 g/kg.⁴

CONCLUSIONES

Las investigaciones en la última década han establecido la capacidad de la boldina para actuar como una molécula potente como antioxidante y captadora de radicales libres, por lo que puede ser empleada para prevenir o retrasar los procesos oxidativos provocados por la acción de radicales libres sobre lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

Se ha demostrado, por tanto, que ejerce, de forma amplia, un efecto citoprotector *in vitro*, lo cual se correlaciona con las experiencias *in vivo* de prevenir los efectos farmacológicos relacionados con el estrés oxidativo, incluyendo la actividad antiinflamatoria, antipirética, antitumor, antiagregante plaquetaria y de enfermedades neurodegenerativas. También se ha demostrado que este mismo principio activo tiene efectos farmacológicos que, en principio, no están relacionados con las propiedades antioxidantes. Cabe mencionar su actividad relajante muscular, colerética y colagoga, antitripanocídica e inmuno y neuromoduladora¹³.

Futuros estudios deberán demostrar la realidad de estos prometedores efectos tanto en la boldina como en los preparados a base de hoja de boldo.

Dosis excesivas de boldo pueden causar irritación renal, debido al aceite esencial; asimismo, el ascaridol, uno de los principales constituyentes del aceite esencial, es tóxico y su uso no está recomendado^{4, 24}. □

Bibliografía y notas

1. Real Farmacopea Española, 3.ª ed. 2005.
2. Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia (www.uves/IHCD).
3. Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. Barcelona: Acribia; 2001.
4. Newall CA, Anverson LA, Phillipson JD. Herbal medicines. A guide for health-care

- professionals. London: The Pharmaceutical Press; 1996.
5. Miraldi E, Ferri S. *Peumus boldus* essential oil: New constituents and comparison of oils from leaves of different origin. *Fitoterapia*. 1996;67(3):227-30.
 6. Bombardelli E, Martinelli EM, Musticha G. New flavonol glycoside from *Peumus boldus*. *Fitoterapia*. 1976; 47:3-5.
 7. Arzúa A, Torres R. 7-dehydroboldine from the bark of *Peumus boldus*. *J Nat Prod*. 1984; 47:525-6.
 8. Speisky H, Cassels BK. Boldo and boldine: an emerging case of natural drug development. *Pharmacol Res*. 1994;29:1-12.
 9. Ríos JL, Cholbi R, Huguet A, et al. Effects of benzylisoquinolines on lipid peroxidation and superoxide scavenging. *Planta Med*. 1990;56:645-6.
 10. Bannach R, Valenzuela A, Cassels BK, et al. Cytoprotective and antioxidant effects of boldine in tert-butyl hydroperoxide-induced damage to isolated hepatocytes. *Cell Biol Toxicol* 1996;12:89-100.
 11. Jiménez I, Garrido A, Bannach R, et al. Protective effects of boldine against free radical-induced erythrocyte lysis. *Phytother Res*. 2000;14(5):339-43.
 12. Reiniger IW, Ribeiro da Silva C, Felzenszwalb I, et al. Boldine actions against the stannous chloride effect. *J Ethnopharmacol*. 1999;68(1-3):345-8.
 13. O'Brien P, Carrasco-Pozo C, Speisky H. Boldine and its antioxidant health-promoting properties. *Chemico-Biological Interactions*. 2006;159(1):1-17.
 14. Kubinova P, Machala M, Minksova K, et al. Chemoprotective activity of boldine: modulation of drug metabolizing enzymes. *Pharmazie*. 2001;56:242-3.
 15. Cassels BK, Asencio M, Conget P, Speisky H, Videla LA, Lissi EA. Structure-antioxidative activity relationship in benzylisoquinoline alkaloids. *Pharmacol Res*. 1995;31:103-7.
 16. Sceda-Hirschmann G, Rodríguez JA, Theoduloz C, et al. Free-radical scavengers and antioxidants from *Peumus boldus* Mol. («Boldo»). *Free Radical Res*. 2003; 37(4): 447-52.
 17. Kang JJ, Cheng YW, Fu WM. Studies on neuromuscular blockage by boldine in the mouse phrenic nerve-diaphragm. *Jpn J Pharmacol*. 1998;76:207-12.
 18. Zetler G. Neuroleptic-like, anticonvulsant and antinociceptive effects of aporphine alkaloids: bulbocapnine, corytuberine, boldine and glaucine. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1988;296:255-281.
 19. Vila R, Valenzuela L, Bello H, et al. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Peumus boldus* leaves. *Planta Med*. 1999;65:178-9.
 20. Lévy-Appert-Collin MC, Lévy J. Sur quelques préparations galéniques du feuilles de boldo (*Peumus boldus*, Monimiacées). *J Pharm Belg*. 1977;32:13-22.
 21. Lanhers MC, Joyeux M, Soulimani R, et al. Hepatoprotective and antiinflammatory effects of a traditional medicinal plant of Chile, *Peumus boldus*. *Planta Med*. 1991; 57: 110-5.
 22. Gotteland M, Jiménez I, Brunser O. Protective effect of boldine in experimental colitis. *Planta Med*. 1997;63(4):311-5.
 23. Santanam N, Penumetcha M, Spaisky H, et al. A novel alkaloid antioxidant, boldine and synthetic antioxidant, reduced form of RU486, inhibit the oxidation of LDL in-vitro and atherosclerosis in vivo in LDLR^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. 2004;173:202-10.
 24. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal medicine. Expanded Commission E Monograph. American Botanical Council. Integrative Medicine Communications; 2000.
 25. De Almeida DR, Melo AM, Xavier H. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. *Phytother Res*. 2000; 14:99-102.