

## Plantas medicinales que producen nefrotoxicidad: *Averrhoa carambola* y *Calea urticifolia*

### Medicinal plants that produce nephrotoxicity: *Averrhoa carambola* and *Calea urticifolia*

Núñez, Marvin J.; Moreno, Miguel

Marvin J. Núñez

marvin.nunez@ues.edu.sv

Universidad de El Salvador, El Salvador

Miguel Moreno

Universidad de El Salvador, El Salvador

#### Alerta

Ministerio de Salud, El Salvador

ISSN-e: 2617-5274

Periodicidad: Semestral

vol. 1, núm. 2, 2018

ralerta@salud.gob.sv

Recepción: 31 Julio 2018

Aprobación: 05 Septiembre 2018

Publicación: 12 Diciembre 2018

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4191909009/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v1i2.7460>

Citación recomendada: Miguel Moreno, M. J. N. Plantas medicinales que producen nefrotoxicidad: *Averrhoa carambola* y *Calea urticifolia*. Alerta. 2018;1(2):67-73. DOI: 10.5377/alerta.v1i2.7460

*Averrhoa carambola* es una especie vegetal perteneciente a la familia *Oxalidaceae*, que se conoce con el nombre de “Fruto estrella” y más comúnmente como “Carambola” (Figura 1). Es una fruta popular en países tropicales y subtropicales y nativa de Filipinas, Indonesia, Malasia, India, Bangladesh y Sri Lanka<sup>1</sup>. Su fruta es altamente consumida en Asia, Centroamérica, África Tropical<sup>2</sup> y Brasil<sup>3</sup>.

En la medicina tradicional de diferentes países se ha reportado el uso de *A. carambola* en dolencia como: artralgia, dolor de cabeza crónico, resfriados, tos, espermatorrea, fiebre, intoxicación alimentaria, gastroenteritis, malaria, paludismo, edema posparto, dolor de garganta<sup>1</sup>, inquietud<sup>2</sup>, diurético, problemas de vejiga, úlceras de la boca, dolor de muelas, vómitos, indigestión, antioxidante<sup>3</sup>, antidiabético, hipoglucemiante<sup>4</sup>, entre otros.

El análisis fitoquímico de los frutos de *A. carambola* indica la presencia de polifenoloxidasas, protoantocianidinas, epicatequina, vitamina C, aminoácidos, ácido tartárico, ácido  $\alpha$ -cetoglutárico, ácido

oxálico<sup>6</sup>, etc. Este fruto es una de las fuentes naturales que contienen mayor concentración de ácido oxálico: 100 gramos de fruta fresca contienen 50 000 ppm – 95 000 ppm de ácido oxálico (Figura 2)<sup>1</sup>.

El ácido oxálico y sus sales solubles son potencialmente dañinos para los humanos y los animales, al contrario de las sales insolubles de calcio y magnesio<sup>5,6</sup>. Cuando las personas ingieren ácido oxálico libre, este se une al calcio o magnesio en el tracto gastrointestinal para formar complejos insolubles que no puede ser reabsorbidos. El oxalato libre reabsorbido se une al calcio circulante y precipita en los túbulos renales, causando aguda obstrucción y lesión tubular<sup>7</sup>.

El consumo de esta fruta tropical se ha asociado en múltiples ocasiones con el desarrollo de efectos neurotóxicos<sup>5,6,7,8</sup>, complicaciones en pacientes urémicos<sup>9,10</sup> y el desarrollo de insuficiencia renal o complicaciones en la misma<sup>1,2,3,7,8,9,11,12</sup>.

Se cree que la nefrotoxicidad se debe a los niveles altos de oxalatos que presenta esta especie vegetal en sus frutos<sup>8</sup>. Estudios experimentales en ratas han sugerido que los cristales de oxalato pueden provocar lesiones agudas de riñón por inducción de apoptosis en las células epiteliales renales<sup>13,14</sup>.

Por otro lado, los efectos neurotóxicos son atribuidos a la caramboxina (Figura 3). Las personas sin problemas renales pueden expulsar sin problemas este metabolito nitrogenado. En aquellos con enfermedad renal, la toxina se acumula con el tiempo y puede eventualmente ingresar al cerebro. La caramboxina es una sustancia similar a la fenilalanina y un fuerte agonista de glutamato que puede producir hiper excitabilidad cerebral, además de otros síntomas como vómitos, debilidad, confusión mental y agitación psicomotora e inusualmente largos ataques epilépticos, coma y muerte<sup>10,11,12,13,14,15</sup>.

El volumen máximo de consumo recomendado del jugo de “Carambola” o de consumo de su fruta todavía no se ha determinado. Sin embargo, la literatura científica reporta casos de ayunos donde el individuo desarrollo nefropatía después de consumir 300 mL de jugo concentrado de *A. carambola*. La cantidad de fruto ingerido que puede causar toxicidad, puede ser tan bajo como aproximadamente 25 mL o la mitad del fruto<sup>11</sup>.

Sin embargo, en individuos que han consumido jugo de “Carambola” es raro observar lesión renal aguda<sup>8</sup>. Abeyssekera y *col.* presentaron dos casos singulares de nefrotoxicidad por consumo de este fruto, en el que uno de los casos la paciente tenía una función renal normal previa al desarrollo de la lesión renal aguda. La paciente de 56 años de edad, con un control de diabetes por 12 años y sin historial de nefropatía diabética, presentó una debilidad generalizada y un periodo de letargo de 12 días de duración. La paciente consumió, 12 días antes de presentarse, 200 mL de jugo concentrado de seis frutos como un remedio natural para tratar la diabetes mellitus<sup>7</sup>.

El segundo paciente (60 años de edad con una diabetes controlada por cinco años) se considera el primer caso de enfermedad renal crónica por el consumo prolongado de “Carambola” (cuatro frutos durante cuatro días)<sup>7</sup>.

Los factores de riesgo donde se puede producir intoxicación por ingesta de Carambola es por consumo de esta fruta en periodos de ayunos, la deshidratación, el consumo de una gran cantidad de jugo y una pobre función renal<sup>8,9</sup>.

## **Calea urticifolia "Juanislama"**

*Calea urticifolia* es conocida en nuestro país como “Juanislama”, “Amargón”, “Hoja de empacho”, entre otras, y es un arbusto erecto de 0,6 – 3,5 metros de altura, de hojas simples, opuestas, de borde aserrado o crenado, ásperas o escamosas en el haz, flores amarillas reunidas en capítulos (Figura 4)<sup>16,17</sup>.

Esta especie vegetal es ampliamente utilizada en la medicina tradicional salvadoreña para una gran variedad de padecimientos, entre los que se encuentran: artritis, fiebre, cáncer, diabetes, dolor de estómago, cólicos y aunque también se ha reportado como una planta tóxica<sup>18,20</sup>.

La familia de las asteráceas se caracteriza por la presencia de sesquiterpenlactonas, una clase de terpenos que posee 15 átomos de carbono. Así, de *C. urticifolia* se han aislado nueve sesquiterpenlactonas de la serie del germacranólido, conocidas como Juanislamina, 2,3-epoxijuanislamina, Caleina D, 2,3-epoxicaleina D, Calealactona A-C, 3-epoxi-calealactona A y Arucanólido (Figura 5)<sup>19,20,21,22</sup>.

Entre las actividades biológicas que presentan las sesquiterpenlactonas destacan la citotóxica, antitumoral, analgésica, antiinflamatoria, antimalárica, antiviral, antimicrobiana y antifúngica<sup>23</sup>. Además, son responsables de efectos tóxicos neurológicos, cardíacos y renales<sup>24</sup>.

En 2013, se realizó el estudio fitoquímico, toxicológico y el ensayo de la actividad analgésico en ratones del extracto clorofórmico de las hojas de *C. urticifolia*<sup>25</sup>. Así, del extracto clorofórmico se aislaron cuatro sesquiterpenlactonas: juanislamina, 2,3-epoxi-juanislamina, caleina D y 2,3-epoxicalina D (Figura 5), conocidas en la literatura química<sup>22,23</sup>.

Sin embargo, en el estudio toxicológico subagudo y subcrónico se observaron disminuciones de peso en los ratones tratados y disminución del peso de órganos tales como: corazón, riñón, bazo e intestino y alterados los niveles de creatinina, lo que presume un daño renal<sup>28</sup>.

Esto está en concordancia con lo reportado por Barbosa y col., donde se aislaron y cuantificaron sesquiterpenlactonas en los extractos orgánicos y acuosos de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* “Yacon” (Asteraceae), especie utilizada en Brasil para la diabetes<sup>27</sup>. En los ensayos de toxicidad subcrónica confirmó que las dosis repetidas de los extractos orgánicos y acuosos de las hojas de Yacón mostraron daño renal grave, caracterizado por la degeneración de los glomérulos y material amorfo depositado en la parte interior de los túbulos renales.

En 2014, se aislaron sesquiterpenlactonas del extracto n-hexánico y acuso de las hojas de *C. urticifolia* y se evaluó la toxicidad subcrónica a 300 mg/Kg arrojando signos de toxicidad en los animales de experimentación<sup>26</sup>.

Las observaciones clínicas diarias de los animales tratados con los extractos de *C. urticifolia* mostraron alteraciones en algunos de los parámetros toxicológicos evaluados, como deshidratación, piloerección, vasoconstricción periférica, disminución de la temperatura corporal y la actividad motora, encorvamiento de la espalda y en algunos casos dificultad en la respiración; hallazgos que son indicadores del deterioro de la condición general de salud de los animales experimentales<sup>29</sup>.

En los ratones tratados con el extracto n-hexánico se observó el encorvamiento de la espalda, lo que puede ser debe ser atribuido a dolor abdominal, que muy bien puede estar relacionado con la naturaleza irritante de las sesquiterpenlactona sobre la mucosa intestinal<sup>27</sup>.

Además, el efecto tóxico inhibitorio de la contractilidad del músculo liso intestinal de las sesquiterpenlactonas<sup>28</sup> podría explicar la acumulación de gases y la caída del peso corporal en grupos de animales tratados con los extractos de *C. urticifolia*, por una inhibición de la absorción de nutrientes a través de este tejido, lo que concuerda con los hallazgos histopatológico en este órgano.

Después de la revisión de diferentes fuentes bibliográficas y estudios experimentales, en animales de laboratorio, se puede concluir de estos estudios la presencia de sesquiterpenlactonas en los extractos orgánicos y acuoso, lo que demuestra que la receta folclórica elaborada a base de decocción, utilizando agua como solvente extractor, posee sesquiterpenlactonas.

Además, se validó el uso como analgésico de esta especie vegetal a través del ensayo de las contorsiones abdominales. Sin embargo, la administración subcrónica de los extractos acuoso y orgánicos de *Calea urticifolia* debe ser considerada con una toxicidad moderada, por lo que se recomienda precaución en el uso popular de esta especie vegetal.

En el caso de *Averrhoa carambola*, la literatura describe enfermedad renal aguda por oxalatos y afecciones neurológicas. En personas con función renal normal y en personas con diabetes mellitus, no es recomendable el consumo de esta fruta con el estómago vacío, en ayuno, deshidratación y enfermedades que alteran la

función del riñón, como el caso de personas con diabetes. Se validó el uso popular como analgésico de esta especie vegetal, donde el extracto clorofórmico presentó actividad analgésica en el ensayo de contorsiones abdominales en ratones a una dosis de 100 mg/Kg, similar al analgésico control, Indometacina.



FIGURA 1  
Detalle del fruto de *Averrhoa carambola*, “Carambola”, Familia *Oxalidaceae*

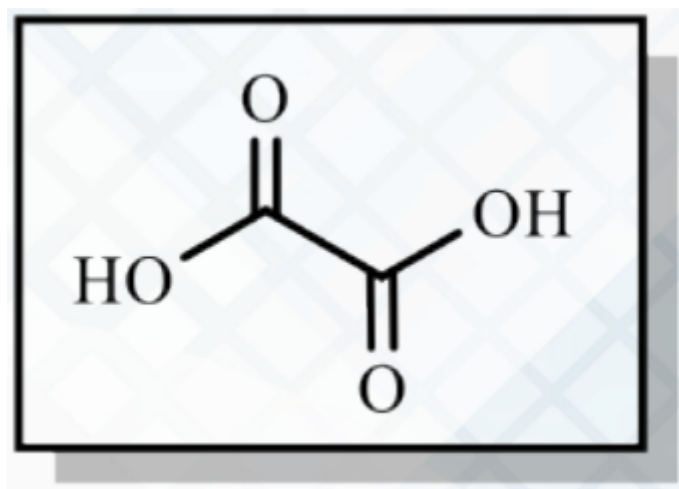


FIGURA 2  
Estructura química del ácido oxálico

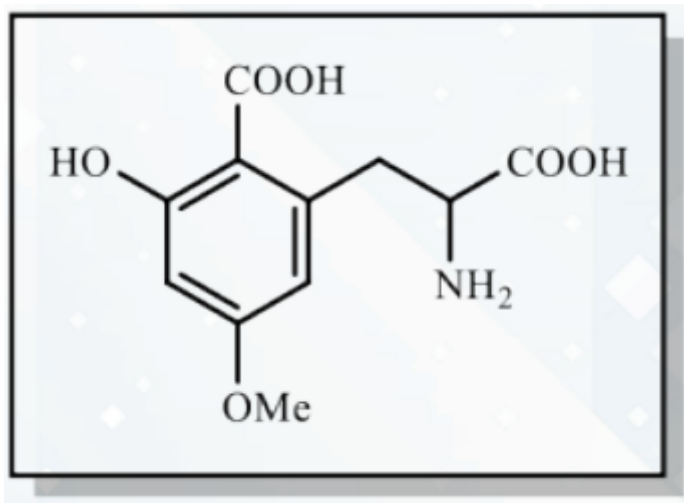


FIGURA 3  
Estructura de caramboxina aislada de *Averrhoa carambola*



FIGURA 4  
Arbusto de *Calea urticifolia* y detalles de sus hojas, tallo, flores y fruto

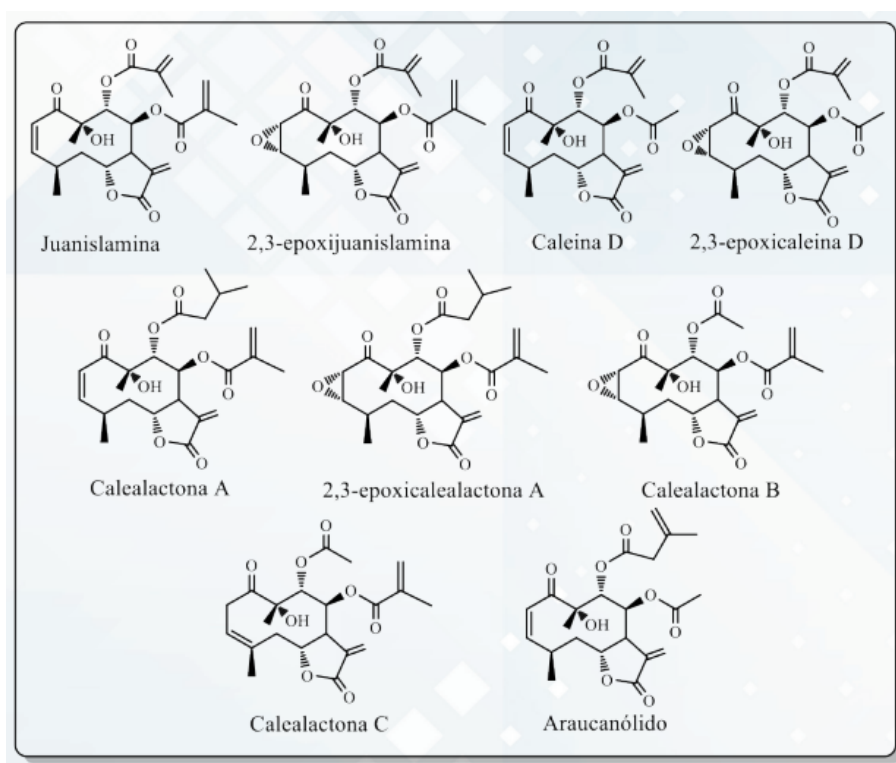


FIGURA 5  
Sesquiterpenlactonas aisladas de *Calea urticifolia*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azim MA, Salam A. Star fruit intoxication leading to acute kidney injury. *Bang Med. J. Khulna*.2015; 48 (1-2): 37-9.
2. Lee KG. Star fruit intoxication with acute kidney injury/The case for the physician assistant. *Royal College of Physician, Letters to the editor*. 2012.
3. Neto MM. Star fruit as a cause of acute kidney injury. *Bras. Nefrol*.2014; 36 (2): 118-120.
4. Shaghir SAM, Sadikun, A, Khaw KY, Murugaiyah V. Star fruit (*Averrhoa carambola*): from traditional uses to pharmacological activities. *Bol. Latinoam. Caribe Plant Med. Aromat.*.2013; 12 (3):209-19.
5. Chen CL, Chou KJ, Wang JS, Yeh JH, Fang HC, Chung HM. Neurotoxic effects of carambola in rats: the role of oxalate. *Formos Med. Assoc.*.2002; 101 (5): 337-41.
6. Payal G, Pankti K, Manodeep C, Jagadish KV. Phytochemical and pharmacological profile of *Averrhoa carambola* Linn: An overview. *IRJP*.2012; 3 (1): 88-92.
7. Abeysekera RA, Wijetunge S, Nanayakkara N, Wazil AWN, Ratnatunga NVI, Jayalath T, Medagama A. Star fruit toxicity: a cause of both acute kidney injury and chronic kidney disease: a report of two cases. *BMC Res. Notes*,2015; 8: 796.
8. Neto MM, Silva GEB, Costa RS, Vierira Neto OM, Garcia Cairasco N, Lopes NP, *et al*. Star fruit: simultaneous neurotoxic and nephrotoxic effects in people with previously normal renal function. *Dial. Transp Plus*.2009; 2 (6): 485-8.
9. Chen CL, Fang HC, Chou KJ, Wang JS, Chung HM. Acute oxalate nephropathy after ingestión of star fruit. *J. Kidney Dis*.2001; 37 (2):418-22.
10. Neto MM, Viera NOM, Dantas M. Carambola e nefropatia pelo, oxalato. *Atualidades em Nefrologia*, Sao Paulo: Sarvier.2010; 11: 284-90.

11. Signate A, Olindo S, Chausson N, Cassinoto C, Edimo NM, Saint VM, *et al.* Star fruit (*Averrhoa carambola*) toxic encephalopathy. *Neurol.*2009; 165 (3): 268-72.
12. Chang JM, Hwang SJ, Kuo HT, Tsai JC, Guth JY, Chen HC, *et al.* Fatal outcome after ingestion of Star Fruit (*Averrhoa carambola*) in uremic patients. *Am. J. Kidney Dis.*2000; 35 (2): 189-93.
13. Neto MM, da Costa JAC, Garcia Cairasco N, Netto JC, Nakagawa B, Dantas M. Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. *Dial. Transplant.*2003;18 (1): 120-5.
14. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Star fruit (*Averrhoa carambola*) intoxication: an important cause of consciousness disturbance in patients with renal failure. *Renal Failure*, 2002;24 (3): 379-82.
15. Chou CW, Teng CLJ, Hwang WL. Oxalate nephropathy related end-stage renal disease in a gallbladder cancer patient after Roux-en-Y surgery. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2016;3, 94-5.
16. Fang HC, Cheng CL, Wang JS, Chou KJ, Chiou YS, Lee PT, *et al.* Acute oxalate nephropathy induced by star fruit in rats. *J. Kidney Dis.*2001; 38 (4): 876-80.
17. Fang HC, Lee PT, Lu PJ, Chen CL, Chang TY, Hsu CY, *et al.* Mechanisms of star fruit induced acute renal failure. *Food Chem. Toxicol.* 2008;46 (5):1744-52.
18. Garcia Cairasco N, Moyses Neto M, Del Vecchio F, Oliveira JA, dos Santos FL, Castro OW, *et al.* Elucidating the neurotoxicity of the star fruit. *Chem. Int. Ed. Engl.*2013;52 (49): 1367-70.
19. Ortiz S. Evaluación del extracto etanólico de *Calea urticifolia* (Mill.) dc. sobre la regulación de la secreción de adipocinas asociadas a la resistencia a la insulina. [Tesis de Maestría] Universidad Autónoma de Luis Potosí, México, 2011.
20. Salguero RM, Valencia CM, Vásquez ME. Estudio etnobotánico de plantas medicinales en el municipio de Santo Tomás. [Tesis de Licenciatura] Universidad de El Salvador.1994.
21. González Ayala JC. Botánica Medicinal Popular, Etnobotánica Medicinal de El Salvador, 2a Edición; Vol. 2, El Salvador: Editorial Cuscatlania; 2002. p. 189
22. Borges del Castillo J, Ferrero MTM, Luis FR, Bueno PR, Leonor NG, Arévalo SC. Salvadorian compositae. Juanislamin and lactones from *Calea urticifolia* 2,3-epoxy-juanislamin, two new sesquiterpenic lactones from *Calea urticifolia*, *J. Nat. Prod.*1981;44(3): 348-50.
23. Borges del Castillo J, Ferrero MTM, Luis FR, Bueno PR, Leonor N, Portillo de Rivas RM. Compuestas salvadoreñas I. caleina D y 2,3-epoxicalcina D, dos germacranólidos de la *Calea urticifolia*, *Anales de Química.*1980;77:1980-1982.
24. Yamada M, Matsuura N, Suzuki H, Kurosaka C, Naoko H. Ubukata MU, Iinuma M. Germacranolides from *Calea urticifolia*, *Phytochemistry*, 2004;65(23): 3107-11.
25. Ohguchi K, Ito M, Yokoyama K, Iinuma M, Itoh T, Nozawa Y, Akao Y. Sesquiterpene lactones on melanogenesis in mouse B16 melanoma cells, *Pharm. Bull.*, 2009;32(2): 308-10.
26. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica: Métodos en el estudio de productos naturales, 2a Edición, Perú:Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica de Perú, 1994.
27. Barbosa de Oliveira R, Chagas de Paula DA, Alves Rocha B, José Franco J, Gobbo Neto L, Akira Uyemura S, Dos Santos WF, Da Costa FB. Renal toxicity caused by oral use of medicinal plants: The yacon example. *Ethnopharmacol.*, 2011;133: 434–41.
28. Núñez MJ, Martínez ML, Villacorta J, Sánchez Pérez JP, Rivas RM, Moreno M, Kennedy ML, Y.M.; Gonzalo Toloza, G. Estrategia multidisciplinar en la búsqueda de nuevos agentes analgésicos y antiinflamatorios procedentes de la Familia Compositae. El Salvador: Consejo de Investigaciones Científicas de la Universidad de El Salvador, 2013.
29. Núñez MJ, Martínez ML, Villacorta J, Sánchez-Pérez JP, Rivas RM, Moreno M, Kennedy ML, Moreno YM, Gonzalo Toloza G. Toxicidad, evaluación biológica y cuantificación de sesquiterpenlactonas de los extractos orgánicos y acuoso de las hojas de *Calea urticifolia* (Asteraceae). [presentación] I Congreso Centroamericano de Productos Naturales Medicinales, 20-23 de abril de 2015, Ciudad de Guatemala, Guatemala, Centroamérica.

30. Hoffmann D. Medicinal herbalism: the science and practice of herbal medicine. Rochester, UK: Healing Arts Press. 2003.
31. Amorin MH, Gil de Costa RM, Lopes C, Bastos MM. Sesquiterpene lactones: Adverse health effects and toxicity mechanisms. *Rev. Toxicol.* 2013;43 (7): 559–79.