

CAPÍTULO 3

Plantas diuréticas y antisépticos urinarios

María Inés Ragone

Cada persona brilla con luz propia entre todas las demás.

- Eduardo Galeano, *El libro de los abrazos*

En farmacología, se define una droga con actividad diurética a toda aquella sustancia que incrementa el flujo de orina y la excreción de sodio con el objetivo de regular el volumen y/o la composición de los líquidos corporales. Esto resulta útil en diversas patologías tales como la hipertensión arterial, el edema, la insuficiencia renal o cardíaca, la cirrosis o el síndrome nefrótico. La elección de un tratamiento con diuréticos de síntesis en las patologías mencionadas debería ser precedida por una restricción de la ingesta de sodio como estrategia no farmacológica para favorecer el progreso de la enfermedad. Sin embargo, los cambios en los hábitos de vida en este aspecto son frecuentemente un obstáculo para el paciente por lo que los diuréticos continúan actualmente siendo una alternativa válida y hasta irremplazable en los casos de volemia aumentada.

Tradicionalmente, se han utilizado numerosas plantas medicinales por sus propiedades diuréticas para el tratamiento del edema simple y de la hipertensión leve como alternativa a los fármacos de síntesis. Son varios los principios activos presentes en las especies vegetales que contribuyen a esta acción. Entre ellos se encuentran las sales de potasio, los flavonoides, los saponósidos, los aceites esenciales y las bases xantínicas (Pérez y col. 2011). Generalmente, la actividad diurética es atribuible a la presencia y acción sinérgica de varios de los componentes de una misma planta medicinal.

Mientras que los aceites esenciales, los saponósidos y flavonoides actúan a nivel glomerular incrementando la tasa de filtración glomerular y la formación de orina, otros principios activos como las sales de potasio (K^+) producen tanto una inhibición en la reabsorción activa de sodio (Na^+) en el túbulo proximal como un efecto osmótico suave evidenciándose así una acción natriurética (Pérez Machín y Morón Rodríguez, 2011).

Adicionalmente, algunas plantas medicinales con actividad diurética son utilizadas como coadyuvantes en el tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo no complicadas, no por su acción antimicrobiana en sí misma, sino más bien por su efecto de barrido al aumentar el volumen de orina excretado.

Modelos animales para el estudio de plantas con actividad diurética

Medida de la actividad diurética y del contenido de iones en orina en ratas conscientes

Los efectos diuréticos de una planta medicinal pueden ser investigados en estudios “in vivo” en ratas conscientes. Para ello, ratas de aproximadamente entre 200 y 250 gramos de peso son privadas de alimento 24 horas previas al experimento con agua *ad libitum*. Luego, se dividen en grupos de a dos y se les administra aleatoriamente alguno de los siguientes tratamientos en volúmenes de 4 ml por rata vía oral: solución salina (NaCl 0.9%, grupo control), diurético de síntesis (grupo testigo), extracto de planta medicinal a ensayar a las dosis elegidas. Cada par de ratas son colocadas en su respectiva jaula metabólica (de acuerdo al tratamiento recibido) sin agua ni comida y se recoge la cantidad de orina excretado de cada uno de los grupos cada 30 minutos durante 6 horas totales (volumen urinario recolectado). Al finalizar este período, se extrae una alícuota de la orina recogida de cada grupo de tratamiento para la cuantificación por fotometría de llama del contenido de Na⁺ y K⁺ (en mEq/kg de peso de rata) (Consolini y col. 1999). Esta medida será repetida en intervalos de una semana, mientras que los tratamientos serán randomizados para cada grupo de ratas. En base a los resultados obtenidos se podrá calcular la excreción urinaria volumétrica (EUV%) a partir de la siguiente fórmula (Páltinean y col. 2017):

$$EUV \% = \frac{\text{Volumen urinario recolectado} \left(\frac{ml}{Kg \text{ de peso de rata}} \right)}{\text{Volumen administrado} \left(\frac{ml}{Kg \text{ de peso de rata}} \right)} \times 100$$

Valores de EUV % mayores a 100 muestran el efecto diurético de la sustancia a ensayar.

Medida de la actividad diurética y del contenido de iones en orina en ratas inconscientes

Se eligen aleatoriamente ratas machos, con un peso promedio de 200 g, mantenidas con alimento y agua *ad libitum*, para formar tres grupos experimentales:

- Grupo 1 (control): ratas a las que se le administra de forma intragástrica 1 ml de agua destilada.
- Grupo 2 (testigo): ratas a las que se le administra 1 ml de solución conteniendo un diurético de referencia.

- Grupo 3 (grupo de tratamiento): ratas a las que se les administra 1 ml del extracto de la planta medicinal a evaluar en la concentración elegida.

Las ratas son anestesiadas y sometidas a traqueotomía para mejorar la ventilación pulmonar. Luego, se canula la vejiga de forma de poder recolectar la orina del animal y medir el flujo urinario entendido como la velocidad de producción de orina. Una vez que el animal está preparado, se inicia el tratamiento experimental el cual se divide en tres etapas. La primera de ellas es la *etapa de equilibrio*, la cual tiene una duración de 30 minutos. En esta etapa toda la orina recolectada es descartada. El objetivo de la misma es que el animal se adapte a las condiciones experimentales a las que es expuesto. La segunda etapa o etapa basal, de igual duración que la etapa previa, tiene como objetivo evaluar los parámetros basales del animal en las condiciones experimentales. Una vez culminada esta segunda etapa, cada animal recibe por vía intragástrica el tratamiento correspondiente. Por último, en la etapa experimental propiamente dicha, cuya duración es de 90 minutos, se recolecta la orina cada 30 minutos. El volumen urinario se registra después de cada recolección y se expresan los datos obtenidos como flujo urinario (μl de orina /min cada 100gr de animal). Los resultados obtenidos son analizados estadísticamente para determinar si la sustancia ensayada induce un aumento significativo en el flujo urinario con respecto al control, lo que marcaría un efecto diurético (Pinheiro y col. 2011). La orina es congelada para posteriormente cuantificar su contenido iónico por fotometría de llama tal como se describió previamente (Consolini y col. 1999).

Plantas con actividad diurética

Equisetum spp. (cola de caballo)



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/47439717@N05/4592589754>

Las especies del género *Equisetum* (Familia Equisetaceae) conocidas comúnmente como “cola de caballo”, han demostrado diversas propiedades biológicas entre las que se incluyen: actividad antioxidante, anti-espasmódica, antiinflamatoria, analgésica y diurética entre otras. La especie *arvense*, nativa de Europa, es probablemente una de las más estudiadas. Mientras que el *E. giganteum* L., conocido con el mismo nombre popular, es originario de las zonas cálidas de Centro y Sudamérica. Ambas especies poseen propiedades farmacológicas similares por lo que en ocasiones suelen sustituirse entre ellas.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: El *Equisetum arvense* contiene entre sus componentes principales flavonoides (rutina, kaempferol y principalmente isoquercetina), ácidos orgánicos (ascórbico, cinámico y dicafeico-tartárico), sales minerales (entre las que abundan las sales de potasio), saponinas, trazas de alcaloides y fundamentalmente es rica en sílice (5-6%). Mientras que para el *E. giganteum* se ha reportado la presencia de esteroides, flavonoides (apigenina, quercetina y kaempferol), compuestos fenólicos, cumarinas, β -sitosterol, derivados del kaempferol y derivados del silicio. En ambas especies se han identificado compuestos comunes como los saponósidos siendo el principal la equisetonina. Dado los preparados obtenidos de esta planta medicinal tienen actividad diurética suave, están especialmente indicados para el tratamiento de edemas metabólicos o premenstruales. Además, se utilizan como antiinflamatorio, remineralizante y en uso externo para promover la cicatrización de heridas. La vía de administración oral es la más comúnmente utilizada tanto en infusión como en decocción de sus partes aéreas. La dosis diaria promedio recomendada es de 3 a 6 gramos dividida en 2 o 3 tomas diarias de infusión para su uso interno. Por otra parte, se recomienda el uso de decocción en vendajes o baños para el facilitar la cicatrización de heridas en uso externo (Alonso y Desmachelier, 2015; Boeing y col. 2021).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: La actividad diurética de ambas especies ha sido evaluada preclínicamente por varios autores. En estos estudios se mostró que extractos clorofórmicos, hidroalcohólicos y acuosos de *E. giganteum* tienen una acción diurética similar a hidroclorotiazida en relación a la excreción de sodio y potasio y menor que furosemida en relación al volumen de orina total excretado cuando fueron administrados a ratas o ratones (Pérez Gutiérrez y col. 1985; Carhuamaca y Reyes Villanueva, 2018; Mendieta y col. 2018). Similarmente, los extractos de *E. arvense* mostraron gran capacidad para eliminar agua del organismo. Esta propiedad fue adjudicada a la acción conjunta de varios de sus componentes tales como: la equisetonina, sales de potasio, calcio, magnesio, ácido ascórbico y ácido cafeico (Mamedova y col. 1996). Además, estudios en ratas tratadas con extracto etanólico de la raíz de *E. arvense* mostraron una caída en la producción de ATP y un aumentó en el intervalo entre contracciones del músculo liso. Estos resultados sugieren un potencial uso como agente terapéutico contra trastornos de la vejiga (Zhang y col. 2015).

Diversos extractos de cola de caballo han sido evaluados también en estudios clínicos. En este sentido, la administración combinada de extractos acuosos de *E. giganteum* y *Zea mays* (estigmas de maíz) a mujeres colombianas con diagnóstico de síndrome premenstrual y edema, mostró una significativa mejoría de sus síntomas. Más recientemente, Carneiro y col. (2014)

mostraron que la administración a 46 voluntarios sanos de 900 mg diarios de extracto seco estandarizado de *E. arvense* durante 4 días consecutivos tiene efecto diurético equivalente al tratamiento con 25 mg diarios de hidroclorotiazida. A diferencia de lo encontrado en los estudios preclínicos descriptos previamente, estos autores mostraron que el tratamiento en humanos no indujo cambios significativos en la excreción de electrolitos (Carneiro y col. 2014). Si bien las actividades terapéuticas para el *Equisetum spp.* son variadas, su actividad remineralizante es actualmente la más descriptas en la bibliografía internacional. Este efecto es adjudicado a su alto contenido de sílice, mineral que contribuye a la formación de glucosaminoglicanos estimulando así el metabolismo de huesos y cartílagos y es independiente a su actividad diurética.

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas. Los extractos de *E. arvense* han sido sometidos a diversos estudios de toxicidad aguda en animales. En ellos, no se detectó toxicidad con referencia a signos clínicos, peso corporal, análisis de orina, datos hematológicos, bioquímicos y peso de los órganos en los animales tratados a las dosis estudiadas. Además, los exámenes microscópicos no revelaron lesiones histopatológicas asociadas con el tratamiento (Gorzalczany y col. 1999; do Vale Baracho y col. 2009; Yoshiyuki y col. 2010). Por otra parte, estudios en voluntarios sanos evidenciaron una baja incidencia de efectos adversos leves los que incluyeron dolor de cabeza, caída transitoria de la presión sistólica, flatulencias y desórdenes gastrointestinales (Carniero y col. 2014; Boeing y col. 2021). Además, no se observaron cambios en los exámenes clínicos ni en las pruebas de laboratorio, lo que sugiere que el uso agudo de esta planta medicinal es seguro (Carniero y col. 2014). Sin embargo, el uso de dosis mayores a las recomendadas o tratamientos prolongados puede ocasionar cuadros variados como cefalea, tenesmo, anorexia y disfagia posiblemente por los alcaloides presentes en los extractos. Las propiedades anticolinérgicas y oxitóxicas de estos compuestos son los responsables de que los extractos de cola de caballo estén contraindicados durante el embarazo y la lactancia (Alonso y Desmachelier, 2015). Por otra parte, su uso no se aconseja en pacientes con edema con origen en una falla renal o cardíaco dado su efecto sobre la volemia (Capasso y col. 2016).

***Zea mays* (maíz)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/71183136@N08/6981990722>

Zea mays (Familia Poaceae) es una gramínea originaria de México y cultivada para su consumo alimentario, tanto humano como animales. Por sus propiedades farmacológicas es utilizado actualmente en muchas partes del mundo para el tratamiento de edema, cistitis, gota, cálculos renales, nefritis y prostatitis (Newall y col. 1996). *Zea mays* es la especie vegetal más citada en la bibliografía internacional por su acción diurética.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Los estilos o estigmas de maíz, parte utilizada del *Zea mays*, se consumen como infusión al 5 % vía oral, en 2 a 3 tomas diarias para el tratamiento de diversas patologías asociadas al sistema urinario, como diurético, antihipertensivo y también por sus propiedades hipoglucemiantes. También es utilizado en compresas tibias para el tratamiento golpes y contusiones. Entre sus componentes principales se destaca la presencia de proteínas, vitaminas, carbohidratos, sales de Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} y Na^+ , aceites fijos y volátiles, esteroides como sitosterol y estigmasterol, alcaloides, saponinas, taninos y flavonoides (Newall y col. 1996; Capasso y col. 2006).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Los efectos diuréticos de los extractos de estigmas de maíz fueron demostrados en experimentos en ratas conscientes donde se evidenció una reducción de la presión de filtración glomerular atribuible a la vasodilatación de las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes. Simultáneamente, se evidenció su efecto kaliurético debido probablemente al contenido de potasio presente en los extractos utilizados (Velázquez y col. 2005). En otro estudio, en ratas normotensas anestesiadas, la diuresis fue medida por canulación de la vejiga. Allí se demostró que el extracto acuoso de estigma de maíz aumenta tanto el volumen total de orina recogida como la excreción de sodio y de potasio. Los mismos autores registraron un descenso significativo de la presión arterial sugiriendo que este extracto posee efectos hipotensores (Pinheiro y col. 2011). Por otra parte, estudios proteómicos y bioinformáticos identificaron en la decocción de los estigmas de maíz, un péptido bioactivo el cual induce un descenso de la presión sistólica en ratas hipertensas mediante la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina. Estos hallazgos refuerzan el uso etnomedicinal de esta planta para la hipertensión (Li y col. 2019). A pesar de su gran uso popular, son escasos los estudios clínicos que muestran su eficacia diurética. En 1992, Dat y col. estudiaron la administración del extracto acuoso de estigma de maíz durante una semana a voluntarios sanos. Estos autores no encontraron diferencias significativas en el volumen de orina excretada ni en la excreción sodio y potasio (Dat y col. 1992). Resultados similares fueron obtenidos por otros autores cuando se evaluó la producción de orina en voluntarios sanos a las 12 y 24 horas luego de la administración de extractos que contenían *Zea mays* (Doan y col. 1992). Revisiones bibliográficas más recientes evidencian la necesidad de realizar más estudios clínicos para corroborar tal actividad (Hasanudin y col. 2012). A pesar de ello, un estudio observacional realizado en la provincia de Buenos Aires durante un año (2004-2005) mostró que los estigmas de maíz son una de las plantas medicinales de mayor consumo por automedicación en esta población, por su acción diurética (Consolini y col. 2007). Por otra parte, en un estudio aleatorizado se estudiaron los efectos hipotensores del extracto acuoso de los estigmas de maíz en pacientes hipertensos. Los resultados mostraron que este tratamiento reduce la presión

arterial de forma dosis dependiente después de 3 horas de la administración (George e Idu, 2015).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: Existen varios reportes de estudios preclínicos no sólo de la eficacia terapéutica de los estilos de maíz sino también de su seguridad o toxicidad. En estudios de toxicidad aguda y subaguda en ratones tratados con extractos de maíz por vía oral mostraron que no hubo cambios en los siguientes parámetros: peso corporal, ingesta de agua y alimentos, parámetros urinarios e histopatológicos. En los mimos se estimó que la dosis letal de los extractos de maíz es mayor a 2000 mg/kg (Ha y col. 2018). Tampoco se observaron efectos adversos en estudios de toxicidad subcrónica realizados en ratas Wistar a las que se le administraron distintas dosis del extracto durante 90 días. Estos resultados pueden ser extrapolados al uso humano tal que la mayor dosis utilizada en ratas corresponde aproximadamente a dosis entre 9.354 and 10.308 g/día/kg de peso corporal, avalando de esta manera la seguridad de los extractos de estilos de maíz en humanos (Wang y col. 2011). La incidencia de efectos adversos con el uso de infusión de estigmas de maíz para la hipertensión fue estudiada recientemente en un metaanálisis de estudios clínicos controlados. En el mismo no se informaron efectos adversos graves en pacientes tratados con este extracto sólo o en combinación con otros fármacos antihipertensivos convencionales (Shi y col. 2019). Sin embargo, dada la calidad metodológica de la evidencia, los autores destacan que la seguridad del uso en humanos de *Zea mays* debe ser estudiada en mayor profundidad. Estas consideraciones en conjunto con la confirmación de la presencia de alcaloides en las preparaciones a base de estigmas de maíz determinan que deba evitarse su uso durante el embarazo y la lactancia.

***Fabiana imbricata* Ruiz et Pav. (palo pichi)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/scottzona/5188870487>

Fabiana imbricata Ruiz et Pav. (Fammlia Solanacea) es conocida popularmente como “palo pichi” o simplemente “pichi”. Es un arbusto típico de América del Sur, sobre todo de la región andina y la estepa patagónica argentino-chilena. Los mapuches y tehuelches de dicha región han usado por años sus flores y partes aéreas en forma de infusión o decocción

fundamentalmente por su actividad diurética y antiséptica de las vías urinarias, aunque también se le atribuyen propiedades antirreumáticas, antitérmicas, colagogas y para el tratamiento de enfermedades hepáticas y respiratorias (Shmeda-Hirschmann y Theoduloz, 2019).

Composición química, preparación y dosis diarias recomendadas: La parte utilizada de *F. imbricata* son las partes aéreas, las que se pueden preparar en forma de infusión al 5% en dosis de 2-3 tazas diarias, tintura al 20% (dosis de 2 a 5 ml diarios) e incluso como extracto seco (0.1 a 0.6 gramos diarios). La composición química de estos preparados presenta gran variabilidad según la estación y el estado fisiológico de la planta. Entre sus principales metabolitos secundarios se encuentran flavonoides como quercetina, rutina y kaempferol, la cumarina escopoletina, el ácido oleanólico, el ácido clorogénico y varios sesquiterpenos (Quispe y col. 2012; Carvalho y col. 2017).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Los extractos obtenidos a partir de las partes aéreas de *F. imbricata* han mostrado diversas actividades biológicas entre las que se destacan sus efectos sobre el sistema urinario, en el cual nos vamos a centrar en este capítulo. Sin embargo, es importante destacar que hay reportes bibliográficos de estudios preclínicos donde se demuestran sus efectos antibióticos, antiparasitario y antiulcerogénico (Reyes y col. 2005; Shmeda-Hirschmann y Theoduloz, 2019). A pesar de ser una especie vegetal muy utilizada por pueblos originarios, existen muy pocos estudios científicos que avalen su potencial diurético. Schmeda-Hirschmann y Theoduloz (1994) demostraron que el extracto hidroalcohólico de *F. imbricata* aumenta significativamente el volumen de orina excretado cuando se administró a ratas en comparación con el placebo. Sin embargo, este efecto fue menor al obtenido en las ratas tratadas con hidroclorotiazida (diurético de referencia). Estos mismos autores, previamente habían mostrado que dicho extracto no modifica la presión arterial en ratas normotensas (Schmeda-Hirschmann y col. 1992). Adicionalmente, Alvarez y col (2002), mostraron la actividad diurética de la infusión y del extracto acetónico de *Fabiana patagónica*, otra especie de Fabiana, en el mismo modelo animal. Estos autores sugieren que la presencia de ácido oleanólico sería el responsable al menos en parte de ésta actividad.

Por otra parte, no hay reportes de ensayos clínicos que evalúen la eficacia diurética del palo pichi.

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: Los extractos a base de *Fabiana imbricata* no han mostrado signos de toxicidad aguda ni de mutagenicidad en ratas (Schmeda-Hirschmann y Theoduloz, 2019). Si bien no hay estudios clínicos que evalúen la incidencia de efectos adversos en la población que lo consume, su uso es seguro en las cantidades utilizadas en la medicina tradicional (Molares y Ladio, 2014). Sin embargo, se recomienda evitar su uso durante el embarazo y la lactancia debido a la ausencia de datos que avalen su inocuidad (Alonso y Desmarchelier; 2005)

***Eugenia uniflora* L. (Pitanga)**

Foto en: <https://www.flickr.com/photos/43216777@N04/6274397063>

Eugenia uniflora L (Familia Myrtaceae), también conocida como “pitanga” o “ñangapiri”, es un árbol pequeño originario de América del Sur. Además del alto valor nutricional de sus frutos, esta especie es muy utilizada en la medicina popular por su actividad diurética, antihipertensiva, antimicrobiana, antiinflamatoria, digestiva, úricosúrica y antioxidante (de Souza y col. 2018).

Composición química, preparación y dosis diarias recomendadas: La infusión de sus hojas al 1% y en algunas ocasiones también de sus frutos (2%) es utilizada popularmente como digestivo y como antihipertensivo en Paraguay, Brasil y el norte de nuestro país. Las dosis recomendadas varían entre 2 o 3 tazas diarias después de las principales comidas. Entre los principales compuestos presentes en sus hojas se encuentran sesquiterpenos, eugenol, cineol, flavonoides como quercetina, miricitrina y quercitrina, ácidos fenólicos, proantocianidinas y esteroides (Cardoso Bailão y col. 2015). También se han aislado cuatro taninos (galocatequina, oenoteína B y eugeniflorinas D1 y D2) de fracciones activas de extractos (Lee y col. 2000).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: El extracto acuoso de *E. uniflora* mostró efecto diurético al aumentar el volumen excretado de orina cuando se lo administró vía oral a ratas. Este efecto fue casi tan potente como el obtenido por amilorida en las mismas condiciones experimentales. Sin embargo, contrariamente al diurético de referencia, el extracto indujo una disminución en la excreción de Na⁺ urinario sugiriendo que la acción diurética de esta planta está relacionada a un incremento del flujo sanguíneo renal probablemente debido a la presencia de flavonoides en su composición. Si bien, el efecto podría contribuir a la acción hipotensora de *E. uniflora*, estudios en ratas normotensas sugieren que este efecto es fuertemente mediado por una actividad vasodilatadora directa. (Consolini y col. 1999). A pesar de que la pitanga es una especie muy empleada en medicina popular, no hay estudios clínicos que avalen sus efectos sobre la diuresis.

Efectos adversos y contraindicaciones de su uso: Ha sido evaluada la toxicidad aguda y la citotoxicidad de los extractos acuosos, etanólicos y metanólicos de *E. uniflora* mostrando que en las dosis recomendadas son atóxicos (de Souza y col. 2018). Sin embargo, se desaconseja su uso durante el embarazo y lactancia debido a la ausencia de estudios clínicos que avalen su seguridad (Alonso y Desmachelier, 2015)

***Solidago virgaurea* L. (vara de oro)**

Foto en: <https://www.flickr.com/photos/47757737@N00/1091717180>

Solidago virgaurea L. (Familia Asteraceae), también conocida como “vara de oro” por sus numerosas flores de color amarillo dorado, es la especie perteneciente al género *Solidago* más usada y estudiada en el continente europeo. Las partes aéreas de esta especie han sido empleadas tradicionalmente por sus propiedades antiinflamatorias, espasmolíticas y diuréticas.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: La infusión o decocción de las partes aéreas de *Solidago virgaurea* L. son consideradas por la comisión E alemana como diuréticas y se recomiendan para el tratamiento de los estados inflamatorios del tracto urinario inferior y para el tratamiento y profilaxis de cálculos urinarios. Además, estos preparados también son comercializados mundialmente por sus propiedades antiinflamatorias y antibacterianas. Las dosis diarias recomendadas por la misma comisión varían entre 1 y 12 gramos de sus flores secas que contengan entre 0.5% y 1-5% de flavonoides expresado como hiperósido como marcador de calidad. Por otra parte, se recomienda que su uso esté acompañado de abundante agua para favorecer la diuresis. Entre sus principales componentes se encuentran las saponinas triterpénicas, cumarinas, flavonoides (quercetina, hiperósido y kaempferol), polisacáridos solubles, ácidos fenólicos, diterpenos, aceites esenciales y taninos.

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Si bien, los extractos de vara de oro son ampliamente utilizados para enfermedades del tracto urinario, el mecanismo de acción por el cual ejercen su efecto diurético aún no ha sido completamente dilucidado. Si bien los efectos diuréticos se han atribuido principalmente a su fracción flavonoide que inhibe la endopeptidasa neutral y por ende mejora el flujo urinario; es posible que no sea un solo constituyente aislado el que ejerza este efecto sino más bien múltiples componentes los que contribuyen conjuntamente a tal acción (Yarnel, 2002; Fursenco y col. 2020). Es por esto, que se ha evaluado la actividad diurética en animales de laboratorio de distintas fracciones de los principales componentes de *Solidago virgaurea* L. Chodera y col. (1991) mostraron que la administración oral de las fracciones flavonoides aumentan el volumen de orina excretado y provoca una disminución en la excreción de sodio y potasio acompañado de un aumento de la excreción de calcio. Adicionalmente, otros autores han reportado que la fracción de ácido hidroxicinámico y la de saponinas muestran un efecto similar a la furosemida en iguales modelos experimentales (Kaspers y col. 1998). Estudios “ex vivo” en vejiga aislada de rata y humanos demostraron que extractos de *S. virgaurea* ejercen acción

bloqueante de los receptores muscarínicos M₂ y M₃, inhibiendo así la contracción del músculo liso vesical (Borchert y col. 2004). Este efecto podría contribuir a la reducción de la micción; efecto contrapuesto al propio efecto diurético que tiende a aumentar la micción. Revisiones actuales, mencionan estudios clínicos en pacientes con disuria. Sin embargo, estos estudios son de baja calidad en su diseño por lo que es necesario la realización de estudios clínicos ampliados que avalen esta indicación (Yarnel, 2002).

Efectos adversos, interacciones y contraindicaciones de su uso: No se han informado efectos adversos ni interacciones farmacológicas con el uso de los extractos de *S virgaurea* en las dosis recomendadas. Si bien tampoco se han descrito contraindicaciones estrictas en su uso, se recomienda evitar el consumo en casos de edema por disfunción cardíaca o renal (Capasso y col. 2006).

Otras plantas medicinales con actividad diurética

Muchas plantas medicinales son actualmente utilizadas por sus propiedades diuréticas. En la siguiente tabla se resumen datos de estudios clínicos y preclínicos reportados en bibliografía e información sobre la seguridad de algunas plantas medicinales con actividad diurética.

Planta medicinal	Evidencia preclínica	Evidencia clínica	Seguridad/toxicidad	Interacciones Precauciones
<i>Carica papaya</i> (papaya)	Sus extractos mostraron actividad diurética y perfiles de excreción urinaria de electrolitos similares a los de la hidroclorotiazida en animales. (Sripanidkulchai y col. 2001)	La administración a mujeres sanas no modificó la excreción urinaria de sodio y magnesio, pero aumentó la excreción de potasio. (Tuekpe y col. 2006)	No se han reportado signos de toxicidad evidente en estudios de toxicidad aguda, subaguda y subcrónica realizados en distintas especies animales. (Afzani y col. 2012; Nghonjuyi y col. 2016, Ismail y col. 2014)	Evitar su uso en el embarazo y en pacientes con insuficiencia hepática. Evitar el uso conjunto con otros hipoglucemiantes orales, sustratos de la PGP y antibióticos con propiedades quelantes de

			El consumo en adultos es seguro para uso a corto plazo. (Lim y col. 2021)	caciones. (Lim y col. 2021)
<i>Urtica dioica</i> (ortiga)	Estudios en animales mostraron acción sobre la función renal dado que su administración indujo una mayor diuresis y natriuresis (Tahri y col. 2000)	Su administración redujo la presión arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a sus efectos diuréticos y natriuréticos (Kirchhoff, 1983)	Dosis elevadas mostraron efectos tóxicos en animales (Tahri y col. 2000) Mientras que en estudios en células aisladas a concentraciones de 350 µg/mL no mostraron efectos citotóxicos en macrófagos ni en hepatocitos, sugiriendo que el uso como alimento es seguro para la población (Carvalho y col. 2017)	Se desaconseja su uso en pacientes con insuficiencia renal, cardiaca y gastritis. Así también como en embarazo por su capacidad uterotónica. (Sharma y col.1983). Su uso puede interferir con terapias antihipertensivas, anticoagulantes y antidiabéticas (Newall y col. 1996)
<i>Smilax sp</i> (zarzaparrilla)	Ejerce acción diurética comparable a hidroclorotiazida en animales. (Abdala y col. 2012)	No hay estudios clínicos que evalúen la actividad diurética.	No se registraron eventos tóxicos en animales expuestos a estudios de toxicidad por lo que se ha administrado	Evitar la administración inyectable debido a que aumenta el riesgo de efectos hemolíticos

			clínicamente su seguridad. (Liu y col. 1992)	debido a su alto contenido de saponinas. Evitar la administración conjunta con digitálicos dado que puede aumentar la absorción del fármaco (Abdala y col. 2012)
<i>Euphorbia serpens</i> H.B.K (Yerba meona)	Los extractos acuosos y metanólicos mostraron efecto diurético en animales (Cheruse y col 1983)	No hay estudios clínicos que demuestren su diurética.	No existen reportes de estudios de toxicidad.	Evitar su uso en embarazo y lactancia por falta de estudios que avalen su inocuidad (Alonso y Desmachelier, 2015)

Plantas con acción antiséptica urinaria

Las infecciones agudas del tracto urinario bajo son una de la causa más frecuente de consulta durante la atención primaria sobre todo en mujeres. Datos epidemiológicos mundiales muestran que la incidencia actual de cistitis es mayor al 10% en el sexo femenino e incluso puede poner en riesgo su vida en el 50% de los casos donde aparecen complicaciones graves (Foxman, 2002). Su tratamiento por lo general, implica la prescripción de antibióticos ya sea de forma empírica o posterior a la tipificación bacteriológica. Sin embargo, estos tratamientos pueden ser problemáticos debido al cumplimiento de la posología recomendada y duración del mismo. Es por ello que son frecuentes los problemas de resistencia antibiótica, los efectos secundarios e inclusive el costo de los fármacos utilizados. Por otra parte, muchas mujeres que presentan síntomas de infección urinaria no presentan una infección bacteriológicamente probada y el curso de la enfermedad es autolimitado. Todos estos factores en su conjunto han derivado en la

necesidad de encontrar estrategias alternativas en mujeres que padezcan infecciones urinarias no complicadas (Afshar y col. 2018).

En este sentido, han sido identificado tratamientos alternativos con base en extractos de plantas medicinales en conjunto con analgésicos para proveer alivio sintomático y reducir el consumo de antibióticos en aquellos casos donde no se evidencia infección bacteriana.

***Arctostaphylos uva-ursi* (uva ursi)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/7147684@N03/4037850540>

Este pequeño arbusto con bayas rojas globosas no comestible, también conocido como “uva-ursi” es originario de las zonas montañosas europeas. El cultivo de *Arctostaphylos uva-ursi* (Familia Ericaceae) se extiende especialmente por la región de los Alpes y de los Apeninos. Hay registros de su uso medicinal por comunidades galesas que datan del siglo XIII y desde entonces se encuentran diversas referencias en farmacopeas de su uso como antiinflamatorio y antiséptico urinario.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: El uso medicinal de las hojas de *A. uva-ursi* ha sido aprobado por entes reguladores europeos como antiséptico urinario para el uso agudo de infecciones recurrentes del tracto urinario inferior (Little y col. 2010; Trill y col. 2017). Además, han sido reportado en bibliografía sus usos diuréticos, antibiótico, astringente y antiinflamatorio (EMA, 2012). Entre sus principales componentes se encuentran los glucósidos fenólicos (principalmente arbutina y metilbutina) cuyas agliconas son moléculas de hidroquinona y metilhidroquinona, flavonoides (miricetina, quercetina, quercitrina, miricitrina), taninos hidrolizables (ácido elálgico y gálico) terpenoides (amirina y ácido ursólico), iridoideas y sustancias resinosas. (EMA, 2012). Las hojas de *A. uva-ursi* se pueden preparar en forma de infusión o macerado de sus hojas en una concentración de 3 gramos de droga seca en 150 ml de agua, consumidas 4 veces al día, principalmente alejadas de las comidas. La dosis diaria recomendada se estandariza en base al contenido de derivados de hidroquinona presentes. Por lo tanto, se recomiendan aquellas preparaciones que contengan entre 400 y 800 mg de derivados de hidroquinona (Capasso y col. 2016).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Sus propiedades medicinales se atribuyen principalmente a la presencia de compuestos fenólicos principalmente arbutina. Sin embargo, dado que sus extractos crudos son más activos como antisépticos que la arbutina aislada es posible que su actividad antiséptica dependa de la acción conjunta de varios de sus componentes. En este sentido, otros compuestos fenólicos tales como flavonoides y taninos contribuyen a tal actividad (Panusa y col. 2015; Olennikov y col. 2013). Schindler y col. (2002)

mostraron en un estudio aleatorizado en voluntarios sanos que la arbutina es excretada en orina luego de su administración oral en un porcentaje aproximado de 65%. El mecanismo por el cual la arbutina ejerce su efecto antiséptico urinario ha sido objeto de estudio y aún no ha sido dilucidado en su totalidad. Para el estudio de su mecanismo de acción se ha evaluado en detalle su farmacocinética, demostrándose que la hidroxiquinona, un metabolito de la arbutina, es el que ejerce la acción antiséptica y astringente en la mucosa del tracto urinario. Diferentes estudios sobre su farmacocinética han evaluado la formación de la hidroxiquinona y su mecanismo de acción. Por una parte, es sabido que la arbutina se hidroliza en la luz intestinal a difenol el cual se oxida inmediatamente a hidroquinona. Una vez absorbida, la hidroquinona se conjuga y llega a la orina donde ejerce su acción antiséptica y astringente como glucurónido y sulfato. También se hipotetiza que la arbutina se puede absorber sin cambios en el intestino y que durante la excreción renal se hidroliza a hidroquinona. De esta manera, cuando las dosis de hidroquinona urinaria superan 60 µg / ml se evidencia efectividad de su acción antiséptica y astringente en la mucosa del tracto urinario. El mecanismo de acción de la hidroquinona está relacionado con la destrucción de la pared bacteriana, lo que conduce a la pérdida de contenido intracelular y la muerte de las bacterias (Cela-López y col. 2021). Es motivo de estudio aún como este efecto puede variar con los cambios del pH urinario. Si bien la producción de hidroquinona en el tracto urinario es favorecida por una orina alcalina y existe la recomendación de evitar alimentos que la acidifiquen para evitar reducir su eficacia; estudios clínicos en voluntarios sanos mostraron que la alcalinización de la orina no parece ser un requisito previo para mejorar la actividad antiséptica de las hidroquinonas (Siegers y col. 2003). Por lo tanto, son necesarios estudios adicionales para esclarecer su mecanismo de acción. Adicionalmente, los extractos de *A. uva-ursi* ejercen actividad antimicrobiana contra varios microorganismos responsables de infecciones del tracto urinario, incluyendo *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Mycobacterium smegmatis*, acción que contribuye en el tratamiento de las infecciones urinarias (Jahodár y col. 1985). Por otra parte, la administración de arbutina aislada de las hojas de *Arctostaphylos uva-ursi* en conjunto con prednisolona o dexametasona en un modelo de dermatitis de contacto en ratones aumentó la acción inhibitoria de ambos glucocorticoides en dicha reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, mostrando así sus propiedades antiinflamatorias (Matsuda y col. 1990). Los extractos de uva ursi han sido aprobados por entes regulatorios europeos para el tratamiento, pero no para la prevención de los procesos inflamatorios del tracto urinario. Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en mujeres demostraron que el tratamiento con extractos sólo de uva ursi o en combinación con otras plantas medicinales como *Taraxacum officinale*, disminuye la incidencia de cistitis y reduce la recurrencia de esta infección (Lenau y col. 1984). Recientemente se han realizado estudios clínicos randomizados, controlados y doble ciego para evaluar la eficacia del uso de analgésicos como el ibuprofeno en combinación con extracto de hoja de *Arctostaphylos uva-ursi* con el objetivo de proporcionar alivio sintomático de las infecciones urinarias no complicadas y reducir el consumo de antibióticos. Si bien no se encontraron efectos benéficos sobre la gravedad de los síntomas con ninguna de las intervenciones, existe evidencia de que el consejo de tomar

ibuprofeno reduce el consumo de antibióticos sin aumentar las complicaciones (Afshar y col. 2018; Trill y col. 2017; Moore y col. 2019).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: No hay evidencia directa en humanos que apoye el hecho de que el consumo de *Arctostaphylos uva-ursi* a las dosis recomendadas cause efectos adversos graves en sus consumidores tales como convulsiones, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad o cáncer. Por lo que se considera que, bajo las condiciones de uso recomendadas, *A. uva-ursi* es una opción terapéutica segura para el tratamiento de infecciones del tracto urinario inferior (García de Arriba y col. 2013). Ocasionalmente puede provocar un oscurecimiento de la orina como así también náuseas y vómitos en pacientes sensibles debido a su alto contenido de taninos (Capasso y col. 2006). Existen algunos reportes acerca de sus efectos inhibitorios sobre CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C19 y CYP19 (Chauhan y col. 2007; Scott y col. 2006), P-gP (Chauhan y col. 2007) y uridinadifosfato-glucuroniltransferasa (UGT) fundamentalmente sobre la isoforma UGT1A1 (Park y col. 2018). Si bien, estos hallazgos son útiles para garantizar el uso seguro y eficaz de extractos de uva-ursi en la práctica clínica, son necesarios más estudios para evaluar las consecuencias clínicas de éstos efectos. Por último, se desaconseja su uso en menores de 12 años, durante el embarazo y la lactancia por ausencia de datos que avalen su seguridad en estos grupos etarios (Capasso y col. 2006)

***Vaccinium spp.* (arándano)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/7551546@N08/2185646956>

Existen más de 30 especies nativas diferentes de arándanos que pertenecen al género *Vaccinium* (Familia Ericaceae) entre las que se encuentran el blueberry o arándano azul, el blackberry o arándano negro y el cranberry o arándano rojo. En Argentina, las especies más cultivadas son: *Vaccinium macrocarpon* (arándano rojo, foto), *Vaccinium corymbosum* (highbush o arándano alto) y *V. ashei* (rabbiteye u ojo de conejo). Tradicionalmente, el fruto y las hojas del arándano rojo han sido utilizados para el tratamiento y prevención de varias afecciones, tales como úlceras, infecciones del tracto urinario, diarrea, diabetes, dolencias estomacales y problemas hepáticos (De Benedetti, 2012).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Los arándanos están compuestos principalmente de agua (80 a 88%) y carbohidratos (10%). Además, poseen flavonoides, antocianinas, catequinas, triterpenoide, compuestos polifenólicos como los taninos, ácidos orgánicos (cítrico, málico, quínico y benzoico) y ácido ascórbico. Los productos a base de arándano, ya sea el jugo de sus frutos como las tabletas, se han utilizado por décadas como medicina alternativa para prevenir las infecciones urinarias, además del tratamiento tópico de heridas (Pérez-López y col. 2009; Amador-Mulero y col. 2014). Dentro de su amplia composición, los flavonoides y los taninos son los componentes a los que se les atribuye la mayor cantidad de propiedades medicinales. En cuanto a los taninos, éstos pueden clasificarse en taninos hidrolizables los que reaccionan con diferentes proteínas aumentando la resistencia a los agentes bacterianos y en taninos condensados (proantocianidinas) que se excretan por orinan debido a que son nutrientes hidrosolubles presentes en la piel de las bayas, semillas y parte leñosa de la planta (Amador-Mulero y col. 2014). De acuerdo con la mayor parte de los reportes bibliográficos una dosis estándar de 300 ml de jugo de arándano al día en concentración de 25 a 30% puede reducir hasta en 50% la bacteriuria.

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Ha sido ampliamente estudiado el mecanismo por el cual el arándano es efectivo en la prevención de las infecciones urinarias. Los primeros estudios propusieron que la acidez del arándano produciría un efecto antibacteriano en el tracto urinario (Blatherwick y Long, 1923). Sin embargo, más tarde esta hipótesis fue refutada por estudios clínicos que mostraron que el efecto benéfico observado no estaba relacionado al mayor contenido de ácidos en la orina (Avorn y col. 1994). Actualmente, la bibliografía internacional avala que su acción como antiséptico urinario es debido a un efecto inhibitorio sobre la adherencia de las bacterias al uroepitelio, reduciendo así la infección urinaria (Ohnishi y col. 2006). Este efecto está relacionado con la prevención de la adhesión de las fimbrias tipo P de las bacterias uropatógenas mediado por la fracción ligada A de las proantocianidinas. Esta fracción de las proantocianidinas se une fuertemente a los lipopolisacáridos fundamentalmente de la membrana externa de las bacterias Gram- negativas como la *Escherichia coli* (Delehanty y col. 2007). También, es conocido que la adherencia de *E. coli* mediada por la fimbria tipo 1 al epitelio celular es alterada por el fluido vaginal. En este sentido, los extractos de arándano inhiben esta adherencia de forma dosis dependiente, por lo que el mantenimiento de flora vaginal puede ser relevante para la prevención de las infecciones urinarias (Gupta y col. 2007). La actividad del arándano se mantiene incluso frente a cepas de *E. coli* resistente a antibióticos (Howell y col. 2002). Un mecanismo adicional propuesto como responsable de su actividad antiséptica urinaria es la generación no enzimática de óxido nítrico por dismutación en condiciones ácidas del nitrato a NO₂ y NO, el que posee actividades antimicrobianas tiempo y dosis dependientes (MacMicking y col. 1997). Por otra parte, estudios in vitro más recientes mostraron que las proantocianidinas inhiben la formación de biopelículas de *Candida albicans* en orina artificial gracias a sus propiedades antiadherentes y quelantes de hierro (Rane y col. 2014). La capacidad quelante del hierro del jugo de arándanos fue previamente demostrada en cultivos de *E. coli* en los que el crecimiento bacteriano fue drásticamente disminuido debido a la alteración de genes que

transportan hierro y enzimas metabólicas esenciales. Además, esta propiedad es consistente con la presencia de proantocianidinas en los extractos evaluados (Lin y col. 2011). Sin embargo, estos componentes tienen una absorción limitada y un extenso metabolismo intestinal por lo cual no serían los únicos responsables de la actividad antiséptica urinaria de los extractos de arándanos. En este sentido se han recolectado en orina de forma posterior a la ingesta de arándanos flavonoides conjugados, ácidos fenólicos y otros metabolitos tales como la fenil-γ-valerolactonas como así también carbohidratos complejos y azúcares, terpenos y ácidos orgánicos preponderantes del arándano. Entre ellos, la D-manosa, es uno de los componentes de los cuales se ha comprobado en estudios in vitro que inhibe la adherencia bacteriana a las células uroepiteliales. También, la vitamina C (ácido ascórbico) y la fructosa son activas contra las infecciones urinarias, ya que promueven cambios en el estado físico de la orina (González de Llano y col. 2020).

Existen una amplia cantidad de ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados en bibliografía que avalan la eficacia de los extractos de arándanos como preventivo de las infecciones urinarias. Los resultados obtenidos permitieron a los autores concluir que el tratamiento con productos a base de arándano disminuyen la incidencia de infecciones urinarias recurrentes en el período de un año siendo más efectivo en mujeres que en hombres (Jepson y Craig, 2008). Bohbot y col. (2007) confirmaron a través de un estudio aleatorizado en mujeres que sufrieron 3 episodios de infección urinaria en 6 meses que la administración de los componentes totales de arándano en dosis única poscoito fue significativamente más efectiva que la administración de proantocianidinas aisladas y que el tratamiento con placebo. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que algún componente diferente a las proantocianidinas también puede contribuir al efecto preventivo del arándano rojo. Contrariamente a los estudios clínicos previamente descriptos, una revisión de estudios aleatorizados, controlados y doble ciego que involucraron mujeres premenopáusicas con antecedentes de infección reciente concluyó que no existe evidencia suficiente que avale la eficacia de la ingesta de arándano rojo para la prevención de las infecciones urinarias, marcando que la profilaxis antimicrobiana a bajas dosis continúa siendo el tratamiento de elección, a expensas de un aumento de la resistencia antibiótica (Musarella, 2012).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: No hay reportes de aparición de efectos adversos asociados al consumo de productos de arándano. Sin embargo, en algunos pacientes sensibles puede producir malestar estomacal el consumo de dosis elevadas de jugo. Tampoco hay estudios que avalen su seguridad durante la lactancia (Pérez-López y col. 2009). Por otro lado, existe vasta evidencia que respalda el uso del arándano para las infecciones urinarias durante el embarazo tanto por su efectividad como por su perfil de seguridad (Dugoua y col. 2008). Por otra parte, sólo se ha informado una posible interacción con el uso conjunto de warfarina. Aunque se ha demostrado que no se afectó el efecto anticoagulante en esos casos, se recomienda no administrar extractos de esta planta medicinal en conjunto con anticoagulantes orales (Paeng y col. 2007; Lija y col. 2007).

Referencias

- Abdala, S.; Martín-Herrera, D.; Benjume, D.; Gutierrez, S. (2012). Diuretic activity of some *Smilax canariensis* fractions. *Journal of Ethnopharmacology*, 140(2), 277– 281.
- Afshar, K.; Fleischmann, N.; Schmiemann, G.; Bleidorn, J.; Hummers-Pradier, E.; Friede, T.; Wegscheider, K.; Moore, M.; Gágyor, I. (2018). Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) - a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 203.
- Afzan A.; Abdullah, N.R.; Halim, S.Z.; Rashid, B.A.; Hazlini, R.; Semail, R.; Abdullah N.; Jantan, I.; Muhammad, H.; Ismail, A. (2012). Repeated dose 28-days oral toxicity study of *Carica papaya* L. leaf extract in Sprague Dawley rats. *Molecules*, 17(4), 4326-4342.
- Alonso, J.; Desmarchelier, C. (2015). Plantas medicinales autóctonas de la Argentina. Bases científicas para su aplicación en atención primaria de salud. Buenos Aires, Argentina: Corpus Editorial y Distribuidora.
- Alvarez, M.E.; María A.O.M.; Saad J.R. (2002). Diuretic activity of *Fabiana patagonica* in rats. *Phytotherapy Research*, 16(1), 71-73.
- Amador-Mulero, I.; Barajas de Santiago, C.; Ferreiro-García, C.; Fontán-Azpeitia, M.; García-Díaz, M.J.; García-Trabajo, E.; Lorezo-frades, R. (2014). Efectividad de la ingestión de arándano rojo sobre las infecciones del tracto urinario en embarazadas. *Matronas profesión*, 15(2), 50-55.
- Avorn, J.; Monane, M.; Gurwitz, J.H.; Glynn, R.J., Choodnovskiy, I.; Lipsitz, L.A. (1994). Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestión of cranberry juice. *JAMA*, 271(10), 751–754.
- Blatherwick, N.R.; Long, M.L. (1923). Studies of urinary acidity. II. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *Journal of Biological Chemistry*, 10, 815–818.
- Boeing, T.; Garcia Tafarelo Moreno, K.; Gasparotto Junior, A.; Mota da Silva, L.; de Souza, P. (2021). Phytochemistry and Pharmacology of the Genus Equisetum (Equisetaceae): A Narrative Review of the Species with Therapeutic Potential for Kidney Diseases. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 6658434.
- Bohbot, J.M. (2007). Résultats d'une etude randomisée en doublé aveugle sur la prévention des cystitis récidivants par GynDelta. *La Revue Pract Gynécol Obstétr. N° Spécial*, 3–6.
- Borchert, V.E.; Czyborra, P.; Fetscher, C.; Goepel, M.; Michel, M.C. (2004). Extracts from *Rhois aromatica* and *Solidaginis virgaurea* inhibit rat and human bladder contraction. *Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology*, 369(3), 281–286.
- Cano Perez, A.; Remigio Carhuamaca, K. y Reyes Villanueva, A.R. (2018). Efecto diurético comparativo del extracto hidroalcohólico de cola de caballo (*Equisetum giganteum*) y furosemida en ratas albinas (holtzman) (Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y Bioquímico). Recuperada de <http://repositorio.uigv.edu.pe/>

- Capasso, F.; Grandolini, G.; Izzo, A.A. (2006). *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali*. Italia: Springer-Verlag.
- Cardoso Bailão, E.F.L.; Devilla, I.A.; Cardoso da Conceição, E; Borges L.L. (2015). Bioactive compounds found in brazilian cerrado fruits. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 23760–23783.
- Carneiro, D.M.; Freire, R.C.; Deus Honório, T.C.; Zoghaib, I.; Fernandes, F.; Cardoso, S.; Leonice Manrique, L.; Tresvenzol, J.; Realino de Paula, J.; Lima Sousa, A.L.; Brandão Veiga Jardim, P.C.; da Cunha, L.C.(2014). Randomized, double-blind clinical trial to assess the acute diuretic effect of *Equisetum arvense* (field horsetail) in healthy volunteers. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 760683.
- Carvalho, A.R.; Costa G.; Figueirinha, A.; Liberal, J.; Prior, J.A. V.; Lopes, M.C.; Cruz, M.T.; Batista, M.T.(2017). *Urtica spp.*: Phenolic composition, safety, antioxidant and anti-inflammatory activities. *Food Research International*, 99(1), 485-494.
- Cela-López, J.M.; Camacho Roldán, C.J.; Gorka Gómez-Lizarraga, C.; Martínez, V. (2021). A natural alternative treatment for urinary tract infections: Itxasol©, the importance of the formulation. *Molecules*, 26(15), 4564.
- Chauhan, B.; Yu, C.; Krantis, A.; Scott, I.; Arnason, J.T.; Marles, R.J.; Foster, B.C. (2007). In vitro activity of uva-ursi against cytochrome P450 isoenzymes and P-glycoprotein. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 85(11), 1099-107.
- Cheruse, J.J.; Baldini, O.; Bruno Blanch, L.E. (1983). Ensayo Farmacodinámico Preliminar de *Euphorbia serpens* H.B.K. (Euphorbiaceae). *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 2(1),19-22.
- Chodera, A.; Dabrowska, K.; Sloderbach, A.; Skrzypczak, L.; Budzianowski, L. (1991). Effect of flavonoid fractions of *Solidago virgaurea* L on diuresis and levels of electrolytes. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 48(5-6), 35-7.
- Consolini, A.E.; Baldini, O.A.; Amat, A.G. (1999). Pharmacological basis for the empirical use of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) as antihypertensive. *Journal of Ethnopharmacology*, 66(1), 33-9.
- Consolini, A.E.; Ragone, M.I.; Tambussi, A.; Paura, A. (2007). Estudio observacional del consumo de plantas medicinales en la provincia de Buenos Aires, Argentina, en el periodo diciembre de 2004-noviembre de 2005. *Latin American Journal of Pharmacology*, 26(6), 924-36.
- Cornelio Mendieta, S.N. (2018). Efecto diurético del infuso de hojas de *Equisetum giganteum* L (cola de caballo) en *Rattus rattus* var. *Albinus*. (Tesis para optar al título de Profesional de Químico Farmacéutico). Recuperada de <http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/8934>
- Dat, D.D.; Ham, N.N.; Khac, D.H.; Lam, N.T.; Son, P.T.; Dau, N.V.; Grabe, M.; Johansson, R., Lindgren, G.; Stjernstrom, N.E. (1992). Studies on the individual and combined diuretics effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (*Zea mays*, *Imperata cylindrica*, *Plantago major* and *Orthosiphon stamineus*). *Journal of Ethnopharmacology*, 36(3), 225–231.
- De Benedetti, S. (2012). Recuperado de <http://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/840>

- de Souza, A.M.; Freitas de Oliveira, C.; Bednarczuk de Oliveira, V.; Martins Betim, F.C.; Gomes Miguel, O.; Dallarmi Miguel, M. (2018). Traditional Uses, Phytochemistry, and Antimicrobial Activities of *Eugenia* Species - A Review. *Planta Medica*, 84(17), 1232-1248.
- Delehanty, J.B.; Johnson, B.J.; Hickey, T.E.; Pons, T.; Ligler, F.S. (2007). Binding and neutralization of lipopolysaccharides by plant proanthocyanidins. *Journal of Natural Products*, 70(11), 1718–1724.
- do Vale Baracho, N.C.; Vicente, B.B.V.; D'Andréa, G.; Arruda, S.; Sanches, B.C.F.; de Brito, J. (2009). Study of acute hepatotoxicity of *Equisetum arvense* L. in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 24(6), 449-453.
- Doan, D.D.; Nguyen, N.H.; Doan, H.K.; Nguyen, T.L.; Phan, T.S.; van Dau, N.; Grabe, M.; Johansson, R.; Lindgren, G.; Stjernström, N.E. (1992). Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (*Zea mays*, *Imperata cylindrica*, *Plantago major* and *Orthosiphon stamineus*). *Journal of Ethnopharmacology* 36(3), 225-231.
- Dugoua, J.; Seely, D.; Perri, D.; Mills, E.; Koren, G. (2008). Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 15(1), e80-6.
- EMA European Medicines Agency. (2012). Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. folium. Recuperado de https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium_en.pdf.
- Foxman, B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *American Journal of Medicine*, 113(2), 5S-13S.
- Fursenco, C.; Calalb, T.; Uncu, L.; Dinu, M.; Ancuceanu, R. (2020). *Solidago virgaurea* L.: A Review of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. *Biomolecules*, 10(12), 1619.
- García de Arriba, S.; Belal Naser, B.; Klaus-Ulrich Nolte, K. (2013). Risk assessment of free hydroquinone derived from *Arctostaphylos Uva-ursi* folium herbal preparations. *International Journal of Toxicology*, 32(6), 442-453.
- George, G.O.; Idu, F.K. (2015). Corn silk aqueous extracts and intraocular pressure of systemic and non-systemic hypertensive subjects. *Clinical and Experimental Optometry*, 98, 138–149.
- González de Llano, D.; Moreno-Arribas, M.V.; Bartolomé, B. (2020). Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*, 25(15), 3523.
- Gozalczany, S.; Rojo, A.; Rondinaz, R.; de Benedetti, S.; Acevedo, C. (1999). Estudio de Toxicidad Aguda por Vía Oral de Plantas Medicinales Argentinas. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 18(3), 221-4.
- Gupta, K.; Chou, M.Y.; Howell, A.; Wobbe, C.; Grady, R.; Stapleton, A.E. (2007). Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *Journal of Urology*, 177(6), 2357–2360.
- Ha, A.W.; Kang, H.J.; Kim, S.L.; Kim, M.H.; Kim, W.K. (2018). Acute and Subacute Toxicity Evaluation of Corn Silk Extract. *Preventive Nutrition and Food Science*, 23(1), 70-76.

- Hasanudin, K.; Hashim, P.; Mustafa, S. (2012). Corn Silk (*Stigma Maydis*) in Healthcare: A Phytochemical and Pharmacological Review. *Molecules*. 17(8), 9697–9715.
- Howell, A.B. (2002). Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 42(3), 273-8.
- Ismail, Z.; Halim, S.Z.; Abdullah, N.R.; Afzan, A.; Abdul Rashid, B.A.; Jantan I. (2014). Safety Evaluation of Oral Toxicity of *Carica papaya* Linn. Leaves: A Subchronic Toxicity Study in Sprague Dawley Rats. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 741470.
- Jahodár, L.; Jílek, P.; Páktová, M.; Dvoráková, V. (1985). Antimicrobial effect of arbutin and an extract of the leaves of *Arctostaphylos uva-ursi* in vitro. *Ceskoslovenska farmacie*, 34,174-8.
- Jepson, R.G. y Craig, J.C. (2008). Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. CD001321.
- Kaspers, U.; Poetsch, F.; Nahrstedt, A.; Chatterjee, S.S. (1998) Diuretic effects of extracts and fractions obtained from different *Solidago* species. *Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology*, 358(2), S.R495
- Kirchhoff, H.W. (1983) *Urtica* juice as a diuretic. *Zeitschrift fur Phytotherapie*, 4, 621-626.
- Lee, M.H.; Chiou, J.F.; Yen, K.Y.; Yang L.L.(2000). EBV DNA polymerase inhibition of tannins from *Eugenia uniflora*. *Cancer Letters*, 154(2),131-6.
- Lenau, H.; Hoxter, G.; Muller, A.; Maier-Lenz, H. (1984). Efficacy and tolerance of a mixture of plant extracts and alpha-tocopherol acetate in patients with irritable bladder and/or urinary incontinence. *Therapiewoche*, 34, 6054-6059.
- Li, C.; Lee, Y.; Lo, H.; Huang, Y.; Hsiang, C.; Ho, T. (2019). Antihypertensive Effects of Corn Silk Extract and Its Novel Bioactive Constituent in Spontaneously Hypertensive Rats: The Involvement of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Molecules*. 24(10), 1886.
- Lilja, J.J.; Backman, J.T.; Neuvonen, P.J. (2007). Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam – probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4. *Clinical Pharmacology & Therapeutic*, 81, 833–839.
- Lim, X.Y.; Chan, J.S.W.; Japri, N.; Lee, J.C.; Tan, T.Y.C. (2021). *Carica papaya* L. Leaf: A Systematic Scoping Review on Biological Safety and Herb-Drug Interactions. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 5511221.
- Lin, B.; Johnson, B.J.; Rubin, R.A.; Malanoski, A.P.; Ligler, F.S. (2011). Iron chelation by cranberry juice and its impact on *Escherichia coli* growth. *Biofactors*, 37, 121-30.
- Little, P.; Moore, M.V.; Turner, S.; Rumsby, K.; Warner, G.; Lowes, J.A.; Smith, H.; Hawke, C.; Leydon, G.; Arscott, A.; Turner, D.; Mullee, M. (2010). Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract. infection: randomised controlled trial. *BMJ*. 340, c199.
- Liu, X.R.; Han, W.Q.; Sun, D.R. (1992). Treatment of intestinal metaplasia and atypical hyperplasia of gastric mucosa with xiao wei yan powder. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 580, 602-603.

- MacMicking, J.; Xie, Q.W.; Nathan, C. (1997). Nitric oxide and macrophage function. *Annual Review of Immunology*, 15, 323–350.
- Mamedova, K.T.; Gysejnova, I.D. (1996). Effect of Equisetum arvense L. on diuresis. *Doklady - Akad Nauk Azerb*, 51, 175-179.
- Matsuda, H.; Nakata, H.; Tanaka, T.; Kubo, M. (1990). Pharmacological study on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. II. Combined effects of arbutin and prednisolone or dexamethazone on immuno-inflammation. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*; 110, 68-76.
- Molares, S.; Ladio, A. (2014). Medicinal plants in the cultural landscape of a Mapuche-Tehuelche community in arid Argentine Patagonia: an eco-sensorial approach. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 10 (61), 14.
- Moore, M.; Trill, J.; Simpson, C.; Webley, F.; Radford, M.; Stanton, L.; Maishman, T.; Galanopoulou, A.; Flower, A.; Eyles, C.; Willcox, M.; Hay, A.D.; van der Werf, E.; Gibbons, S.; Lewith, G.; Little, P.; Griffiths, G. (2019). Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. *Clinical Microbiology and Infection*, 25, 973-980.
- Musarella, N. (2012). Eficacia del uso de arándanos para la profilaxis de las infecciones recurrentes del tracto urinario. *Evidencia Actividad Practica Ambulatoria*, 15, 158-159.
- Newall, D.; Anderson, L.; Phillipson, J. (1996). Herbal Medicines. London: The Pharmaceutical Press.
- Nghonjuyi, N.W.; Taiwe, C.K.; Toukala, J.P.; Lisita, F.; Soares Juliano, R.; Kuokuo Kimbi, H. (2016). Acute and sub-chronic toxicity studies of three plants used in Cameroonian ethnoveterinary medicine: Aloe vera (L.) Burm. f. (Xanthorrhoeaceae) leaves, Carica papaya L. (Caricaceae) seeds or leaves, and Mimosa pudica L. (Fabaceae) leaves in Kabir chicks. *Journal of Ethnopharmacology*, 178, 40-9.
- Ohnishi, R.; Ito, H.; Kasajima, N.; Kaneda, M.; Kariyama, R.; Kumon, H.; Hatano, T.; Yoshida, T. (2006). Urinary excretion of anthocyanins in humans after cranberry juice ingestion. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 70, 681–1687.
- Olennikov, D.N.; Chekhirova, G.V. (2013). Galloylpicein and other phenolic compounds from Arctostaphylos uva-ursi. *Chemistry of Natural Compounds*, 49, 1–7.
- Paeng, C.H.; Sprague, M.; Jackevicius, C.A. (2007). Interaction between warfarin and cranberry juice. *Clinical Therapeutics*, 29, 1730–1735.
- Păltinean, R.; Mocan, A.; Vlase, L.; Gheldiu, A.M.; Crișan, G.; Ielciu, I.; Voștinaru, O.; Crișan, O. (2017). Evaluation of polyphenolic content, antioxidant and diuretic activities of six *Fumaria* species. *Molecules*. 22, 639.
- Panusa, A.; Petrucci, R.; Marrosu, G.; Multari, G.; Romana-Gallo, F. (2015). HPLC-PDAESI-TOF/MS metabolic profiling of Arctostaphylos pungens and Arctostaphylos uva-ursi: A comparative study of phenolic compounds from leaf metabolic extract. *Phytochemistry*, 115, 79–88.
- Park, J.B.; Doyun Kim, D.; Min, J.S.; Jeong, S.; Cho, D-Y.; Zheng, Y.F.; Yoon, K.D.; Bae, S.K. (2018). Identification and characterization of in vitro inhibitors against UDP-

- glucuronosyltransferase 1A1 in uva-ursi extracts and evaluation of in vivo uva-ursi-drug interactions. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 651-661.
- Pérez Gutiérrez, R.M., Laguna, G.Y.; Walkowski, A. (1985). Diuretic activity of Mexican equisetum. *Journal of Ethnopharmacology*, 14(2-3), 269-272.
- Pérez Machín, M.; Morón Rodríguez, F.J. (2011). Consideraciones farmacológicas sobre principios activos en plantas medicinales con actividad diurética. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 6(2), 35-40.
- Pérez, M.; Boffi, M. y Morón, F. (2011). Preliminary experimental diuretic activity of plants used by cuban population. *Latin American Journal of Pharmacology*, 30 (3), 588-592.
- Pinheiro, A.C.S.; Pais, A.A.; Tardivo, A.C.B.; Alves, M.J.Q.F. (2011). Effect of aqueous extract of corn silks (*Zea mays* L.) on the renal excretion of water and electrolytes and arterial pressure in anesthetized wistar rats. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 13, 375–381.
- Quispe, C.; Viveros-Valdez, E.; Schmeda-Hirschmann, G. (2012). Phenolic constituents of the Chilean herbal tea *Fabiana imbricata* R. et P. *Plant Foods for Human Nutrition*, 67(3), 242-246.
- Rane, H.S.; Bernardo, S.M.; Howell, A.B.; Lee, S.A. (2014). Cranberry-derived proanthocyanidins prevent formation of *Candida albicans* biofilms in artificial urine through biofilm- and adherence-specific mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 428-36.
- Reyes, M.; Schmeda-Hirschmann, G.; Razmilic, I.; Theoduloz, C.; Yáñez, T.; Rodríguez, J.A. (2005). Gastroprotective activity of sesquiterpene derivatives from *Fabiana imbricata*. *Phytotherapy Research*, 19(12), 1038-1042.
- Schindler, G.; Patzak, U.; Brinkhaus, B.; von Niecieck, A.; Wittig, J.; Krähmer, N.; Glöckl, I.; Veit, M. (2002). Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphylos uvae ursi* extract as film-coated tablets and aqueous solution in healthy humans. *Clinical Pharmacology*, 42, 920-927.
- Schmeda-Hirschmann, G.; Theoduloz C. (2019). *Fabiana imbricata* Ruiz et Pav. (Solanaceae), a review of an important Patagonian medicinal plant. *Journal of Ethnopharmacology*. 228,26–39.
- Sharma, B.B.; Varshney, M.D.; Gupta, D.N.; Prakash, A.O. (1993). Antiinfertility screening of plants. Part I. Effect of ten indigenous plants on early pregnancy in albino rats. *Internal Journal of Crude Drug Research*, 21, 183-7.
- Shi, S.; Li, S.; Li, W.; Xu H. (2019). Corn Silk Tea for Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2915498.
- Siegers, C.; Bodinet, C.; Ali, S.S.; Siegers, C. P. (2003). Bacterial deconjugation of Arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine*. 10, 58 – 60.
- Sripanidkulchai, B., Wongpanich, V., Laupattarakasem, P., Suwansaksr, J.; Jirakulsomchok, D. (2001). Diuretic effects of selected Thai indigenous medicinal plants in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 75,185-190.

- Tago, Y.; Wei, M.; Ishii, N.; Kakehashi, A.; Wanibuchi, H. (2010). Evaluation of the Subchronic Toxicity of Dietary Administered Equisetum arvense in F344 Rats. *Journal of Toxicologic Pathology*, 23(4), 245-51.
- Tahri, A.; Yamani, S.; Legssyer, A.; Aziz, M.; Mekhfi, H.; Bnouham, M.; Ziyat, A. (2000). Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of Urtica dioica in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 73(1-2), 95-100.
- Trill, J.; Simpson, C.; Webley, F.; Radford, M.; Stanton, L.; Maishman, T.; Galanopoulou, A.; Flower, A.; Eyles, C.; Willcox, M.; Hay, A.; Griffiths, G.; Little, P.; Lewith, G.; Moore, M. (2017). Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments of adult female urinary tract infection (ATAFUTI): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18, 421.
- Tuekpe, M.K-N.; Todoriki, H.; Sasaki, S.; Zheng, K-C.; Ariizumi, M. (2006). Potassium excretion in healthy Japanese women was increased by a dietary intervention utilizing home-parcel delivery of Okinawan vegetables. *Hypertension Research*,. 29(6), 389-96.
- Velázquez, D.V.O.; Xavier, H.S.; Batista, J.E.M.; de Castro-Chavesa, C. (2005). Zea mays L. extracts modify glomerular function and potassium urinary excretion in conscious rats. *Phytomedicine*, 12, 363–369.
- Wang, C.; Zhang, T.; Liu, J.; Lu, S.; Zhang, C.; Wang, E.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Liu J. (2011). Subchronic toxicity study of corn silk with rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 36-43.
- Yarnell, E.(2002). Botanical medicines for the urinary tract. *World Journal of Urology*, 20, 285–293.
- Zhang, H.; Li, N.; Li, K. y Li, P. (2015). Effect of ethanol root extract of equisetum arvense (L) on urinary bladder activity in rats and analysis of principal plant constituents. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(8), 1451–1458.