



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica

**ELABORACIÓN DE MONOGRAFÍAS DE ESPECIES
VEGETALES AMPLIAMENTE USADAS EN
SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS**

Directora y Patrocinante
Prof. Gabriela Valenzuela Barra
Departamento de Química Farmacológica
y Toxicológica
Universidad de Chile

MEMORIA DE TÍTULO PARA OPTAR
AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

IVÁN EDUARDO KLEMENCIC RUBIO

Santiago, Chile

2023

Dedicatoria

Dedicado a las dos mujeres más importantes
de mi vida, mi madre Violeta Rubio Arancibia y mi novia Thamara Berrios,
quienes me dan las fuerzas día a día para seguir adelante.

Agradecimientos

A mi madre Violeta Rubio Arancibia por iluminar mi camino en todo este proceso y contar con su incondicional apoyo su eterno amor desde que nací; A mi prima Sandra Moreno Rubio por confiar en mi siempre y apoyarme en las situaciones mas dificiles que viví; a mi tía Margarita Rubio Arancibia, por apoyarme siempre y confiar desde el comienzo que podría lograr obtener mi profesión; A mi novia Thamara Berrios por ver luz en mi y darme su amor incondicional y apoyarme en los buenos y malos momentos que hemos vivido, y confiar desde un comienzo en este logro; A mi psicologa Sandra Liberona, por ayudarme y apoyarme en todo mi proceso personal y lograr que sea capaz de quererme y confiar en mi mismo y mis logros; A mis amigas Carolina Diaz y Dhana Aksa por ver en mi la inteligencia y capacidades que no fui capaz de ver, por sacar mi potencial, confiar totalmente en mi y hacerme sentir que no estoy solo en este mundo.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Plantas medicinales	1
1.2. Marco regulatorio en Chile	2
1.2.1. D.S. N° 3/10	2
1.2.2. D.S. N° 977/96	3
1.3. Monografías	4
2. Hipótesis	5
3. Objetivos	5
3.1. Objetivos generales	5
3.2. Objetivos específicos	5
4. Metodología	6
4.1. Contexto	6
4.2. Selección de especies vegetales	6
4.3. Elaboración de la estructura de la monografía	7
4.4. Búsqueda de información	9
4.5. Revisión de las monografías	11
5. Resultados	12
5.1. Selección de especies vegetales	12
5.2. Droga vegetal y usos	15
5.3. Principios activos, farmacología y principal evidencia científica	21
5.4. Estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	28
5.5. Interacciones, contraindicaciones, efectos adversos y toxicología	33
5.6. Relación entre usos y evidencia	36
5.7. Calidad de la evidencia	39
5.8. Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.) y efecto hepatoprotector	40
5.9. Registros y situación sanitaria en Chile	42
6. Discusión	47
6.1. Legislación internacional y nacional de plantas medicinales	47
6.2. Proyecciones	49
6.3. Limitaciones	49

7. Conclusión	50
8. Bibliografía	52
9. Anexos	93
9.1. Anexo 1	93

Índice de figuras

Figura 1. Jerarquía de la evidencia.....	9
Figura 2. Principales registros sanitarios en Chile de productos naturales.....	43

Índice de tablas

Tabla 1. Especies vegetales empleadas en las monografías y sus fundamentos de elección.....	7
Tabla 2. Especies vegetales incluidas en monografías.....	8
Tabla 3. Información en orden incluida en cada monografía.....	12
Tabla 4. Droga vegetal y sus usos.....	15
Tabla 5. Principios activos, farmacología y evidencia principal.....	21
Tabla 6. Ensayos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	29
Tabla 7. Efectos secundarios de las especies vegetales.....	34
Tabla 8. Usos en la terapéutica y respaldo farmacológico.....	37
Tabla 9. Revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos sobre efecto hepatoprotector.....	41
Tabla 10. Registros sanitarios de las especies vegetales.....	43

Índice de abreviaturas

ALT	:Alanina aminotransferasa
AST	:Aspartato aminotransferasa
EMA	:Agencia Europea de Medicamentos
ESCOP	:Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia
FDA	:Administración de Alimentos y Medicamentos
ISP	:Instituto de Salud Pública de Chile
MHT	:Medicamentos Herbarios Tradicionales
OMS	:Organización Mundial de la Salud
SEREMI	:Secretaría Regional Ministerial de Salud
WFO	:World Flora Online

1. Introducción

1.1. Plantas medicinales

La OMS ha estimado que alrededor del 65% al 80% de la población mundial ocupa plantas medicinales, y en Chile su uso ha ido en aumento durante las últimas tres décadas [1]. Éstas han acompañado al ser humano desde sus inicios, debido a que se han ocupado para el tratamiento de diversas patologías, formando así a lo largo de la historia la medicina folclórica a base de éstas y sus propiedades terapéuticas.

Las plantas tienen capacidades adaptativas y mecanismos regulatorios entre los cuales se destacan la producción de metabolitos primarios, hormonas y metabolitos secundarios. Los metabolitos primarios son indispensables para la planta y se encuentran implicados en el desarrollo y crecimiento de ésta. Las hormonas se encargan de regular los procesos metabólicos y la producción de proteínas. Los metabolitos secundarios son considerados como subproductos de los procesos metabólicos primarios y cumplen el rol de defensa contra el estrés biótico y abiótico, con el fin de aumentar la supervivencia de la planta [2].

En la actualidad, gracias a los avances científicos existentes, se ha podido establecer en la mayoría de los casos los metabolitos secundarios responsables de la actividad farmacológica o toxicológica de las especies vegetales, siendo hoy en día una de las principales líneas de investigación para obtener nuevos principios activos y, también, para comprender sus usos basados en la medicina tradicional y respaldarlos científicamente [3].

1.2. Marco regulatorio en Chile

1.2.1. D.S. N° 3/10

En Chile los productos naturales están normados por el D.S. N° 3/10 que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, y por el D.S. N° 977/96 del Reglamento Sanitario de los Alimentos. En el primero encontramos la definición de un **fitofármaco** el cuál corresponde a aquellas especialidades farmacéuticas cuyos ingredientes activos provienen de las partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal y está debidamente estandarizado, correspondiendo al Instituto de Salud Pública (ISP), una entidad dependiente del Ministerio de Salud, asegurar que los aspectos legales que le conciernen sean debidamente cumplidos, teniendo además un rol fiscalizador [4]. Éste debe asegurar eficacia, seguridad y calidad, por lo que, para el primero se solicitan ensayos clínicos fase II y III, mientras que para el segundo se solicitan ensayos preclínicos, toxicológicos y clínicos fase I, los cuales en ambos casos pueden ser reemplazados por monografías de entidades internacionales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Además, con la finalidad de establecer calidad, la especie vegetal se deberá ceñir por las normas contenidas en farmacopeas aceptadas [4]. Por otra parte, en el artículo N° 27 se menciona a los Medicamentos Herbarios Tradicionales (MHT). En Chile, existe el listado de MHT, el cual cuenta con 103 especies vegetales, y se definen como aquellos constituidos por las plantas o partes de plantas, frescas o desecadas, enteras o trituradas, envasadas y etiquetadas artesanalmente y rotuladas con la denominación utilizada por la costumbre popular en el ámbito de las tradiciones culturales chilenas. Éstas se entenderán registrados para los efectos de su libre venta y distribución, por el solo hecho que la Secretaría Regional Ministerial de Salud (SEREMI) competente haya autorizado el establecimiento donde se almacenan, elaboran, fraccionan o envasan o se realizan otras actividades propias de su procesamiento, cumpliendo siempre que deberán estar en un listado contenido en una norma técnica aprobada por decreto supremo del Ministerio de Salud, dictada en uso de sus atribuciones legales técnico normativas, la que señalará la denominación, propiedades terapéuticas y usos de cada una de ellas, debiendo ser empleadas como auxiliares sintomáticos, estar envasadas artesanalmente como especies vegetales aisladas, no mezcladas, y consignar

en sus rótulos sólo aquellas propiedades reconocidas en el decreto aludido precedentemente [3,4].

1.2.2. D.S. N° 977/96

El Reglamento Sanitario de los Alimentos [5] regula; a) **los suplementos alimentarios** (artículos 534 al 538): se entienden como productos elaborados o preparados especialmente para suplementar la dieta con fines saludables y contribuir a mantener o proteger estados fisiológicos característicos tales como adolescencia, adultez o vejez, y su composición podrá corresponder a un nutriente, mezcla de nutrientes y otros componentes presentes naturalmente en los alimentos, incluyendo compuestos tales como vitaminas, minerales, aminoácidos, lípidos, fibra dietética o sus fracciones, pero no especies vegetales a las cuales se le han atribuidos propiedades terapéuticas; b) **alimentos para deportistas** (artículos 539 al 541): se entiende como aquellos productos alimentarios formulados para satisfacer requerimientos de individuos sanos, en especial de aquellos que realicen ejercicios físicos pesados y prolongados, y estarán compuestos por un ingrediente alimentario o mezcla de éstos. Se les podrá adicionar uno o más nutrientes, como hidratos de carbono, proteínas, vitaminas, minerales y otros componentes presentes naturalmente en los alimentos, tales como cafeína, la cual no podrá sobrepasar los 500 mg/día a través de especies vegetales como *Coffea* spp, *Camellia sinensis* o *Thea sinensis*, *Theobroma cacao*, *Ilex brasillensis* e *Ilex paraguariensis*, *Kola* spp y *Paullinia cupana*; o aquellos expresamente autorizados como raíz de *Panax ginseng* C.A. Meyer 1 g/día, fruto de *Schizandra chinensis* (Turcz.) Baill 1,5 g/día y raíz y rizoma de *Eleuterococcus senticosus* Rupr. et Maxim 2 g/día; c) **hierbas aromáticas** (artículos 459 al 464): comprende ciertas plantas o partes de ellas (raíces, rizomas, bulbos, hojas, cortezas, flores, frutos y semillas) que contienen sustancias aromáticas, y que por sus sabores característicos, se destinan a la preparación de infusiones de agrado, las cuales deben contener la totalidad de sus principios activos y otros metabolitos secundarios de importancia para su caracterización química y pueden expendirse enteras o molidas, ya sea solas o en mezclas, y d) **especies** (artículos 430 al 434): comprenden a plantas o partes de ellas (raíces, rizomas, bulbos, hojas, cortezas, flores, frutos y semillas) que contienen sustancias aromáticas, sápidas o excitantes, o sus principios activos suspendidos en un soporte alimenticio adecuado, empleadas para condimentar alimentos y bebidas.

1.3. Monografías

Una monografía es una recopilación de información científica a través de la investigación bibliográfica por medio de fuentes bibliográficas existentes sobre un determinado tema, que en el caso del presente trabajo son especies vegetales. Ésta tiene un enfoque metódico y científico, cuyo propósito es transmitir la información obtenida con un orden definido. La finalidad es la recopilación de los trabajos publicados sobre un tema, ofrecer una evaluación crítica de éstos y dar cuenta sobre el estado de conocimiento de la temática tratada [6,7].

En Chile no existe evidencia estadística del número de suplementos alimentarios y/o alimentos para deportistas a bases de hierbas medicinales a las que se les atribuyen propiedades terapéuticas y se comercializan en el país. Sin embargo, se considera que es un gran número de especies vegetales que se encuentran en esta situación. Por lo señalado anteriormente el propósito de este trabajo fue la elaboración de 12 monografías de especies vegetales que generalmente se expenden al público como suplementos alimenticios, pero se les atribuyen propiedades terapéuticas [8]. La finalidad es brindar evidencia científica actualizada de estas especies, ya que en algunos casos no cuentan con monografías oficiales, no se encuentran en los MHT, no tienen registro sanitario, están clasificadas por la autoridad sanitaria como fitofármacos, falta información sobre el uso habitual y tradicional, se distribuyen en el país sin autorización y, por el alto consumo de hierbas medicinales en la población y el potencial riesgo de eventos adversos e interacciones [9].

2. Hipótesis

No existe evidencia estadística del número de suplementos alimenticios a bases de hierbas medicinales a las que se les atribuyen propiedades terapéuticas y se comercializan en el país. Sin embargo, se considera que es un gran número de especies vegetales que se encuentran en esta situación, por lo señalado anteriormente se plantea la siguiente hipótesis de investigación: “La recopilación de información científica por medio de la elaboración de monografías, permitirá demostrar que especies comercializadas como alimentos, poseen propiedades medicinales y que falta evidencia clínica para su empleo en la población con este fin”.

3. Objetivos

3.1. Objetivos generales

Establecer el nivel de evidencia científica de 12 especies vegetales comercializadas como alimentos, no incluidas en el MHT en Chile, por medio de la elaboración de monografías con información científica actualizada.

3.2. Objetivos específicos

- I. Seleccionar 12 especies vegetales comercializadas en Chile como alimentos y a las cuales se le atribuyen propiedades terapéuticas.
- II. Elaborar las monografías de las 12 especies vegetales seleccionadas.
- III. Evaluar información obtenida de acuerdo con la jerarquía de evidencia científica.
- IV. Relacionar principales usos en la medicina con la evidencia farmacológica obtenida.
- V. Describir situación legislativa respecto a productos naturales en Chile

4. Metodología

4.1. Contexto

Diversas entidades internacionales como la EMA, OMS, Comisión E, Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia (ESCOP), entre otros, han elaborado monografías de distintas especies vegetales con propiedades terapéuticas con la finalidad de reunir toda la evidencia disponible en el momento que se realizan, y servir como fuente de información para las entidades científicas y educacionales, entidades reguladoras como lo es el ISP en Chile, profesionales de la salud, entre otros, para facilitar en éstos la toma de decisión basada en el empleo de especies medicinales. Es así como en el presente trabajo se elaboraron 12 monografías de especies vegetales escogidas para tener información más actualizada de éstas y servir para las finalidades antes expuestas y, principalmente dirigidas a los profesionales de la salud y población en general.

4.2. Selección de especies vegetales

Se realizó una búsqueda en farmacia comunitaria de las principales especies vegetales que se expenden principalmente como suplementos alimentarios o alimentos para deportistas y que no se encuentran en el listado de MHT, por lo que existe poca o nula información de éstas en la población en general [3]. Además, se consideró la información respecto al régimen de control aplicable que el ISP tiene respecto a las especies. Se determinó un total de 12 especies vegetales, siendo una de ellas *Silybum marianum* (L.) Gaertn, la cual se incluyó, además de lo anteriormente mencionado, por los antecedentes de ser una especie hipertensora según medios de comunicación masivos, por lo que se decidió hacer una revisión bibliográfica respecto a este efecto atribuido [10-12]. Éstas se detallan en la tabla 1:

Tabla 1. Especies vegetales incluidas en monografías.

N°	Especie vegetal	Nombre científico	Familia
1	Ajo	<i>Allium sativum</i> L. [13]	Amaryllidaceae [13]
2	Cardo Mariano	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. [14]	Asteraceae [14]
3	Chuchuhuasi	<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq. [15]	Celastraceae [15]
4	Cúrcuma	<i>Curcuma longa</i> L. [16]	Zingiberaceae [16]
5	Esquisandra	<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill. [17]	Schisandraceae [17]
6	Graviola	<i>Annona muricata</i> L. [18]	Annonaceae [18]
7	Guaraná	<i>Paullinia cupana</i> Kunth. [19]	Sapindaceae [19]
8	Lingonberry	<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L. [20]	Ericaceae [20]
9	Maca	<i>Lepidium meyenii</i> Walp. [21]	Brassicaceae [21]
10	Moringa	<i>Moringa oleifera</i> Lam. [22]	Moringaceae [22]
11	Rábano negro	<i>Raphanus sativus</i> var. <i>niger</i> (Mill.) J. Kern. [23]	Brassicaceae [23]
12	Sauce blanco	<i>Salix alba</i> L. [24]	Salicaceae [24]

4.3. Elaboración de la estructura de la monografía

Se incorporó información relevante para la comprensión de los profesionales de la salud y población en general, quedando determinada cada sección en la tabla 2 en el orden que aparecen:

Tabla 2. Información en orden incluida en cada monografía.

N°	Descriptor
1	Fotografías de la especie vegetal
2	Nombre científico
3	Sinonimias
4	Nombres comunes
5	Familia
6	Distribución geográfica
7	Descripción
8	Droga vegetal
9	Composición química general y principios activos
10	Usos populares
11	Usos en la terapéutica
12	Efectos farmacológicos
13	Interacción con medicamentos y/o alimentos
14	Contraindicaciones
15	Efectos secundarios
16	Efectos tóxicos
17	Productos registrados en Chile

Con respecto a la información farmacológica, esta se ordenó de acuerdo con la jerarquía de la evidencia científica y la correlación con los usos en la terapéutica o populares en caso de no haber evidencia de la primera. En la jerarquía mencionada se le dio prioridad a revisiones sistemáticas y metaanálisis, seguido de ensayos clínicos y estudios *in vivo* con animales e *in vitro* que se puede ver en detalle en la figura 1.



Figura 1. Jerarquía de la evidencia.

4.4. Búsqueda de información

La recopilación de información con respaldo científico de las especies vegetales mencionadas en la tabla 2 respecto a lo mencionado en la tabla 3 se hizo a través de los principales motores de búsqueda para estos fines, los cuales se detallarán a continuación para cada componente de la monografía.

Las fotografías que se emplearon en las monografías se obtuvieron mayoritariamente mediante la búsqueda a través del nombre científico en la plataforma “iNaturalist”, “Pl@nt Net” y “World Flora Online (WFO)” [25-27].

Con respecto al nombre científico, en primera instancia se buscó en “Google” el nombre de las especies que aparecen en los suplementos alimentarios y suplementos para deportistas. Una vez obtenidos se procedió a precisar éste y buscar las sinonimias y familia de cada una a través de la base de datos de “Tropicos” y “WFO” [28,29].

Los nombres comunes se buscaron a través de artículos y revisiones obtenidas a través de “Google Scholar”, “PubMed”, “ScienceDirect” y “SciELO”, páginas gubernamentales del país donde más común es la especie y educativas [30-33].

La distribución geográfica y descripción de la especie vegetal se obtuvo a través de la base de datos de “Tropicos” y “WFO”, y en el caso de algunas plantas medicinales se obtuvo esta información a través de revisiones mencionadas en el párrafo anterior.

Con respecto a la droga vegetal y la composición química, estos se obtuvieron principalmente del libro “Fitoterapia: vademécum de prescripción”, al igual que de artículos científicos dedicados específicamente a la composición de cada especie vegetal, los cuales se obtuvieron mayoritariamente de “PubMed”, “Google Scholar”, “ ScienceDirect” y “Scielo” a través de la búsqueda del nombre científico de la especie vegetal más palabras claves como “composition” o “composición” o “chemistry” o “química” [34].

Los usos folclóricos se obtuvieron de revisiones, páginas gubernamentales y educacionales, mientras que los usos en la terapéutica se obtuvieron mediante la base de datos de “Medscape”, “Drugs.com” y las monografías oficiales de la OMS y la EMA en caso de existir [35,36].

La farmacología se obtuvo en bases de datos como “Google Scholar”, “PubMed” y “Scielo” a través de la búsqueda del nombre científico de la especie vegetal más palabras claves como “pharmacology” o “farmacología”, al igual que, en caso de existir, de monografías oficiales de la OMS y EMA. Con estos datos se procedió a buscar en las primeras tres bases de datos mencionadas anteriormente más “Cochrane” revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos no incluidos en las revisiones, estudios *in vivo* e *in vitro* con fechas más recientes de publicación [37].

Las interacciones con medicamentos y/o alimentos, contraindicaciones, efectos secundarios y efectos tóxicos se obtuvo a través de revisiones de cada especie vegetal y por medio de la búsqueda a través de “Google Scholar” y “PubMed” del nombre científico de la especie más “interactions” o “interacciones”, “contraindications” o

“contraindicaciones”, “adverse effects” o “efectos adversos”, “toxicology” o “toxicología”. También se recurrió a las bases de datos de “Medscape” y “Drug.com”.

Los productos registrados en Chile se obtuvieron buscando el nombre científico de la especie en el Sistema de Consulta de Productos Registrados del ISP, a través del principio activo y con estado vigente y no vigente [38].

4.5. Revisión de las monografías

La elaboración de las monografías tuvo una duración de 5 meses, dentro de los cuales se comenzó con un total de 4 monografías que se revisaron en el segundo mes, para posteriormente hacer revisiones cada semana de las que se incorporaban y las correcciones de las ya hechas. Por último, en el cuarto mes, con las monografías ya realizadas, se decidió resumirlas para hacer un promedio de 6 páginas por cada una, e igualmente se hicieron correcciones cada semana.

5. Resultados

Se confeccionaron 12 monografías, las cuales se adjuntan en el anexo N°1.

5.1. Selección de especies vegetales

A continuación, en la tabla 3 se detalla cada especie vegetal utilizada y las razones de su inclusión:

Tabla 3. Especies vegetales empleadas en las monografías y sus fundamentos de elección.

N°	Especie vegetal	Fundamento
1	Ajo (<i>Allium sativum</i> L.) [13].	Cuenta con monografía oficial de la OMS pero necesita información más reciente para realizar una actualización, considerando la gran cantidad de ensayos clínicos disponibles hasta la fecha. Además, dependiendo de la finalidad de uso y formulación ha sido clasificado en distintas categorías [39].
2	Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.) [14].	Tiene monografía oficial de la OMS y corresponde a un producto farmacéutico, pero cuenta con información de ensayos clínicos más actualizados que podrían aportar a su eficacia. Además, existen registros sanitarios con esta especie, vigentes y no vigentes [39].
3	Chuchuhuasi (<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq.) [15].	No cuenta con una monografía en textos oficiales y, porque tiene antecedentes que la autoridad sanitaria a través del ISP ha considerado que este ingrediente vegetal y los productos que lo contengan corresponde a un producto farmacéutico. Además, no

N°	Especie vegetal	Fundamento
3	(continuación) Chuchuhuasi (<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq.) [15].	existe registro sanitario con este principio activo [39].
4	Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i> L.) [16].	Tiene monografía oficial de la OMS pero se necesitan antecedentes científicos más recientes ya que hay información actual de ensayos clínicos que podrían contribuir con evidencia de la eficacia. Además, posee registros sanitarios como medicamento [39].
5	Esquisandra (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) [17].	Cuenta con monografía oficial de la OMS y puede ser usado en alimentos para deportistas. Sin embargo, existe evidencia más actualizada de sus propiedades terapéuticas. No cuenta con registro sanitario vigente, pero si hay registros en la categoría “no vigente” como fitofármaco [39].
6	Graviola (<i>Annona muricata</i> L.) [18].	No tiene monografía oficial y debido a su popularidad en la población es necesaria realizar una búsqueda bibliográfica actualizada. Además, tanto el extracto como el polvo de pulpa o de otras partes de la especie vegetal son considerados como productos farmacéuticos [39].
7	Guaraná (<i>Paullinia cupana</i> Kunth.) [19].	Puede ser usado en alimentos para deportistas, por su aporte en cafeína. El uso de esta especie vegetal se permite en forma deshidratada o en la forma de extractos. Sin embargo, si se le atribuyen propiedades terapéuticas corresponderá a un producto farmacéutico [39].

N°	Especie vegetal	Fundamento
8	Lingonberry (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.) [20].	No cuenta con monografía oficial de la OMS y es necesario realizar una búsqueda bibliográfica de esta especie ya que cuenta con ensayos clínicos. Sin embargo, cabe destacar que si se trata del fruto deshidratado o pulpa fresca de ésta se considera alimento, pero si se utiliza un extracto del fruto o se utiliza otra parte de la especie vegetal se considera como medicamento. No cuenta con registro sanitario [39].
9	Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.) [21].	Todo producto que contenga el ingrediente activo raíz de Maca en forma de polvo o encapsulado, sólo o asociado, ha sido clasificado como producto farmacéutico, debido a las propiedades terapéuticas que lo documentan. Además, no existe ningún registro sanitario con este principio activo, ya que no se ha podido demostrar su seguridad y eficacia [39].
10	Moringa (<i>Moringa oleifera</i> Lam.) [22].	El polvo de hojas, frutos o semillas puede ser comercializado como alimento, pero al tratarse de un extracto de uno de estos y/o que se le atribuyan propiedades terapéuticas corresponden a productos farmacéuticos. Además, no cuenta con monografía en textos oficiales y se tiene evidencia reciente con variados ensayos clínicos y revisiones sistemáticas sobre sus propiedades terapéuticas. No cuenta con registro sanitario [39].

N°	Especie vegetal	Fundamento
11	Rábano negro (<i>Raphanus sativus</i> var. <i>niger</i> (Mill.) J. Kern.) [23].	No cuenta con monografía oficial y la información es escasa, por lo que la elaboración de una monografía permita a la autoridad sanitaria tomar nuevas decisiones con relación a la clasificación que le correspondería a productos formulados con este vegetal [39].
12	Sauce blanco (<i>Salix alba</i> L.) [24].	Cuenta con monografía oficial de la OMS, pero en Chile se ha clasificado como medicamento y hay productos registrados [39].

5.2. Droga vegetal y usos

La información más relevante que se detalla en las tablas 4 y 5 como droga vegetal, es decir, la parte utilizada de la especie, usos en la terapéutica, entendiéndose ésta como el uso que da el equipo de salud para el tratamiento de una determinada patología con respaldo científico a un paciente, usos populares, es decir, principalmente en la medicina folclórica, efectos farmacológicos siguiendo la jerarquía de evidencia científica, y principios activos, los que fueron obtenidos de las bases de datos entre el 09 de septiembre del 2022 y el 03 de junio del 2023.

Tabla 4. Droga vegetal y sus usos.

N°	Especie vegetal	Droga vegetal	Usos en la terapéutica	Usos populares
1	Ajo (<i>Allium sativum</i> L.) [13].	Bulbo sin capa externa, cortado y desecado [40].	Profilaxis de la aterosclerosis, tratamiento de la dislipidemia cuando los	Se ha descrito su uso en el alivio de los síntomas de enfermedades respiratorias y así su

N°	Especie vegetal	Droga vegetal	Usos en la terapéutica	Usos populares
1	(continuación) Ajo (<i>Allium sativum</i> L.) [13].		cambios en los hábitos alimenticios han sido insuficientes, coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial y tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y gástrico causada por <i>Helicobacter pylori</i> [40-42].	uso como expectorante, también como abortivo. Además, se ha descrito como afrodisiaco, diurético, emenagogo, sedativo y promotor del crecimiento del cabello [40,43].
2	Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.) [14].	Fruto maduro y desecado, desprovisto de vilano, y semillas [44].	Tratamiento de daño hepático inducido por alcohol, drogas y toxinas, y como coadyuvante en pacientes con afecciones hepáticas inflamatorias agudas y crónicas, así como en cirrosis [45].	En patologías hepáticas como hígado graso, hepatitis, cirrosis y como hep atoprotector [46].

N°	Especie vegetal	Droga vegetal	Usos en la terapéutica	Usos populares
3	Chuchuhuasi (<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq.) [15].	Corteza, raíz y hojas [47].	No hay evidencia.	Antirreumático, afrodisíaco, antidiarreico, antimalárico, antihelmíntico y anticatarral [48].
4	Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i> L.) [16].	Rizoma entero, tratado por ebullición o vapor y desecado [49].	Coadyuvante en el tratamiento sintomatológico de la artritis reumatoide e inflamaciones agudas, así como de la dispepsia [50].	Tratamiento de la artritis reumatoide, conjuntivitis, cáncer de piel, varicela, infecciones del tracto urinario y trastornos hepáticos. Así como en el asma, furúnculos, hematomas, tos, mareos, ictericia, tiña y cálculos urinarios. [50,51]
5	Esquisandra (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) [17].	El fruto maduro, entero y desecado, y también las semillas [52].	Principalmente como tónico para tratar la fatiga asociada al curso de alguna enfermedad [53].	En la medicina tradicional China se han descrito sus usos como antitusivo, antiasmático, tónico en casos de neurastenia, modulador del sistema nervioso central, astringente, hepatoprotector, antiinflamatorio y

N°	Especie vegetal	Droga vegetal	Usos en la terapéutica	Usos populares
5	(continuación) Esquisandra (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) [17].			estimulante sexual [54].
6	Graviola (<i>Annona muricata</i> L.) [18].	Flor, fruto, semillas, corteza de las ramas, raíz y principalmente las hojas [55].	No hay evidencia.	En general para tratar resfriados y gripes, paludismo, desordenes gastrointestinales, problemas circulatorios como la presión arterial alta y distintos tipos de cáncer [56].
7	Guaraná (<i>Paullinia cupana</i> Kunth.) [19].	Semillas desprovistas de tegumento, desecadas y habitualmente tostada y pulverizada [57].	Tratamiento sintomático de la fatiga y sensación de debilidad [58].	En síndrome de fatiga crónica, para reducir el cansancio físico y mental, como estimulante, diurético, astringente, preventivo de la malaria y disentería, así como coadyuvante en la pérdida de peso y casos de hipotensión [59].

N°	Especie vegetal	Droga vegetal	Usos en la terapéutica	Usos populares
8	Lingonberry (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.) [20].	El fruto fresco y desecado, también las hojas [60].	No hay evidencia.	Astringente, antiséptico, diurético, antipirético, antiinflamatorio y también para tratar la diabetes, úlceras gástricas e intestinales, enfermedades hepáticas, periodontitis, hipertensión, eccema, dermatofitosis, diátesis, infecciones respiratorias y urinarias, cáncer gástrico y de piel [61].
9	Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.) [21].	Raíz desecada y en algunos casos los hipocótilos [62].	Tratamiento de la disfunción eréctil y pérdida de libido [63].	Alivio de dolores menstruales y regulación del ciclo, reconstituyente del equilibrio mental y físico, y principalmente para aumentar la fertilidad en ambos sexos, así como afrodisíaco [64].

N°	Especie vegetal	Droga vegetal	Usos en la terapéutica	Usos populares
10	Moringa (<i>Moringa oleifera</i> Lam.) [22].	Hojas enteras o trituradas, frescas o secas [65].	Coadyuvante en el tratamiento de la diabetes y dislipidemia, así como también en hipogalactia [66,67].	Principalmente como antiinflamatorio, antioxidante, hipoglicemiante, hipocolesterolémico, hepatoprotector y neuroprotector [68].
11	Rábano negro (<i>Raphanus sativus</i> var. <i>niger</i> (Mill.) J. Kern.) [23].	Raíz principal [69].	No hay evidencia.	En la medicina folclórica se ha utilizado para tratar la indigestión, flatulencia, formación de cálculos biliares, en trastornos urinarios como antiurolitiático y diurético [70,71].
12	Sauce blanco (<i>Salix alba</i> L.) [24].	Corteza fresca o seca, entera o pulverizada de ramas jóvenes [72].	Alivio sintomático del dolor de espalda baja y el asociado a afecciones reumáticas, también para tratar la fiebre y dolor de cabeza que se presenta en el resfrío [73,74].	Febrífugo, tónico, sedante y antirreumático [75,76].

5.3. Principios activos, farmacología y principal evidencia científica

Con respecto a la evidencia de la actividad farmacológica, para este trabajo se consideró como principal a la obtenida a partir de revisiones sistemáticas y metaanálisis en humanos, y ensayos clínicos por la evidencia existente en pacientes y la importancia de éstos y las recomendaciones que se puedan hacer en un futuro con respecto al uso de cada especie.

Tabla 5. Principios activos, farmacología y evidencia principal.

N°	Especie vegetal	Principales principios activos	Actividad farmacológica	Evidencia
1	Ajo (<i>Allium sativum</i> L.) [13].	Aliina, alicina, ajoene, alixina [77] [78] [79].	Hipolipemiante.	1 revisión sistemática [80]. 2 metaanálisis [80] [81]. 2 ensayos clínicos [82] [83].
			Antihipertensivo.	1 revisión sistemática [84]. 2 metaanálisis [84] [85]. 2 ensayos clínicos [86] [87].
			Antiagregante plaquetario.	1 metaanálisis [88]. 1 ensayo clínico [89].
			Antibacteriano.	1 ensayo clínico [90].

N°	Especie vegetal	Principales principios activos	Actividad farmacológica	Evidencia
1	(continuación) Ajo (<i>Allium sativum</i> L.) [13].		Antiviral.	2 ensayo clínico [91] [92].
			Anticancerígeno.	1 revisión sistemática [93]. 1 metaanálisis [93].
2	Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.) [14].	Silimarinas (silibina A y B) [94].	Hepatoprotector.	2 revisiones sistemáticas [95] [96]. 3 metaanálisis [95] [96] [97]. 5 ensayos clínicos [98] [99] [100] [101] [102].
			Hipoglicemiante.	3 ensayos clínicos [103] [104] [105].
			Hipolipemiante.	2 ensayos clínicos [103] [105].
			Antioxidante.	2 ensayos clínicos [106] [107].
			Nefroprotector.	2 ensayos clínicos [108] [109].
			Antiinflamatorio.	2 ensayos clínicos [110] [111].

N°	Especie vegetal	Principales principios activos	Actividad farmacológica	Evidencia
3	Chuchuhuasi (<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq.) [15].	Sesquiterpenos y triterpenos tetracíclicos del damarano; maitenina y evoniato [112].	Solo posee ensayos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .	
4	Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i> L.) [16].	Curcuminoides (curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina) [113].	Antiinflamatorio y analgésico.	5 revisiones sistemáticas [114] [115] [116] [117] [118]. 5 metaanálisis [114] [115] [116] [117] [118]. 5 ensayos clínicos [119] [120] [121] [122] [123].
			Neuromodulador.	1 revisiones sistemáticas [124]. 2 metaanálisis [124] [125].
			Hipolipemiente.	2 revisiones sistemáticas [126] [127]. 3 metaanálisis [126] [127] [128]. 1 ensayo clínico [129].

N°	Especie vegetal	Principales principios activos	Actividad farmacológica	Evidencia
4	(continuación) Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i> L.) [16].		Hipoglicemiante.	3 revisiones sistemáticas [130] [131] [132]. 2 metaanálisis [130] [133].
			Nefroprotector.	2 revisiones sistemáticas [134] [135]. 1 metaanálisis [134].
			Protector de la piel.	1 revisión sistemática [136].
			Hepatoprotector.	2 revisiones sistemáticas [137] [138]. 2 metaanálisis [137] [138]. 1 ensayo clínico [139].
			Efecto en la dispepsia.	1 revisión sistemática [140]. 1 ensayo clínico [141].
			Anticancerígeno.	2 ensayos clínicos [142] [143].

N°	Especie vegetal	Principales principios activos	Actividad farmacológica	Evidencia
5	Esquisandra (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) [17].	Esquisandrol, esquisandrina A, B y C, y la γ -esquisandrina; gomisininas (A-G, J, K, N, P), esquisanterinas (A, C), desoxiesquisandrina y rubrisandrina A [144].	Adaptógeno.	7 ensayos clínicos [145] [146] [147].
			Hepatoprotector.	2 ensayos clínicos [145] [146].
			Potenciador de la fuerza muscular.	2 ensayos clínicos [148] [149].
			Actividad sobre síntomas de la menopausia.	1 ensayo clínico [150].
6	Graviola (<i>Annona muricata</i> L.) [18].	Acetogeninas anonaceas como anocatalina, anohexocina, anomonicina, anomuricatinas A y B, anomuricinas A-E, anomutacina, anonacinona; coclaurina, reticulina, argentinina, aterosperminina y xilopina [151] [152].	Anticancerígeno.	1 ensayo clínico [153].
			Hipoglicemiante.	1 ensayo clínico [154].
7	Guaraná (<i>Paullinia cupana</i> Kunth.) [19].	Bases xánticas derivadas de la metilxantina como la cafeína, teobromina y teofilina [155].	Estimulante del sistema nervioso central y efectos sobre la cognición.	2 revisiones sistemáticas [156] [157] 2 metaanálisis [156] [157]

N°	Especie vegetal	Principales principios activos	Actividad farmacológica	Evidencia
7	(continuación) Guaraná (<i>Paullinia cupana</i> Kunth.) [19].			3 ensayos clínicos [158] [159] [160].
			Antioxidante.	1 ensayo clínico [161].
8	Lingonberry (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.) [20].	Compuestos fenólicos como catequina y epicatequina, proantocianidinas diméricas A (A1), B (B1 y B3) y trimérica A como lo es la cinamtanina B1 [162].	Antibacteriano y antifúngico.	1 ensayo clínico [163].
9	Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.) [21].	Maceanos y macamidas como macamida N-bencil-(9Z, 12Z, 15Z)-octadecatrienamida y N-bencil-9Z, 12Z-octadecadienamida [164].	Efectos en la calidad espermiática.	1 revisión sistemática [165]. 1 metaanálisis [114].
			Estimulante del deseo sexual.	1 revisión sistemática [166]. 1 ensayo clínico [167].
			Actividad sobre síntomas de la menopausia.	1 revisión sistemática [168]. 1 ensayo clínico [169].
			Adaptógeno.	2 ensayos clínicos [170] [171].

N°	Especie vegetal	Principales principios activos	Actividad farmacológica	Evidencia
10	Moringa (<i>Moringa oleifera</i> Lam.) [22].	Flavonoides como la isohamnetina, morina, canferol, rutina y quercetina; ácidos fenólicos como el ácido clorogénico, cafeico, ferúlico, gálico y p-hidroxibenzoico; alcaloides como N,α-L-ramnopiranosil vincosamida, ácido N-bencilcarbámico y desoxi-niazimicina, 3- dibencil urea; glucosinolatos e isotiocianatos [172].	Hipoglicemiante	2 revisiones sistemáticas [173] [174].
			Galactogogo.	1 revisión sistemática [175]. 1 metaanálisis [175].
			Hipolipemiante.	1 ensayo clínico [178].
			Antianémico.	1 ensayo clínico [179].
11	Rábano negro (<i>Raphanus sativus</i> var. <i>niger</i> (Mill.) J. Kern.) [23].	Glucosinolatos como la glucorafasatina y la glucorafanina, con sus respectivos isotiocionatos como lo son la rafasatina y el sulforafano [180].	Antirolitiático	1 ensayo clínico [181].
12	Sauce blanco (<i>Salix alba</i> L.) [24].	Salicina, y también sus compuestos relacionados como saligenina, ácido salicílico, isosalicina, salidroside, piceina, triandrina,	Antiinflamatorio y analgésico.	1 revisión sistemática [183] 3 ensayos clínicos [184].
			Antiagregante plaquetario.	1 ensayo clínico [184].

N°	Especie vegetal	Principales principios activos	Actividad farmacológica	Evidencia
12	(continuación) Sauce blanco (<i>Salix alba</i> L.) [24].	salicoilsalicina, salicortina, isosalipurpurósido y salipurpurósido [182].	Antimigrañoso.	1 ensayo clínico [184].

Cabe destacar que los ensayos clínicos para cada especie en la que se incluye una revisión sistemática no se encuentran incluidos en éstos, principalmente por temporalidad. Además, todas las monografías incluyen la evidencia más reciente desde la fecha que comenzó su elaboración hasta su finalización.

5.4. Estudios *in vivo* e *in vitro*

Con respecto a los ensayos *in vivo* en animales e *in vitro* se incluyeron solo lo más recientes y con la finalidad de explicar en algunos puntos de actividad farmacológica los mecanismos de acción cuando se consideró necesario hacerlo. En el caso de las especies que en su mayoría contaban con este tipo de ensayos como fue el caso del chuchuhuasi que solo se recopiló información de ensayos *in vivo* e *in vitro*, se pusieron todos los encontrados independientemente de la temporalidad. En la tabla 6 se detallan estos estudios para cada especie vegetal.

Tabla 6. Ensayos *in vivo* e *in vitro*.

N°	Especie vegetal	Efecto farmacológico	Evidencia
1	Ajo (<i>Allium sativum</i> L.) [13].	Antihipertensivo.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [185].
		Antibacteriano.	<i>in vitro</i> [186] [187].
		Antifúngico.	<i>in vitro</i> [188].
		Antiparasitario.	<i>in vitro</i> [189].
		Antiviral.	<i>in vivo</i> [190].
		Antioxidante.	<i>in vitro</i> [191] [192].
		Inmunomodulador.	<i>in vitro</i> [193] [194].
		Anticancerígeno.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [195] [196].
		Neuroprotector.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [197] [198].
		Hepatoprotector.	<i>in vivo</i> [199].
2	Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.) [14].	Hepatoprotector.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [200] [201] [202] [203] [204].
		Antioxidante.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [205] [206].
		Anticancerígeno.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [207] [208] [209] [210] [211] [212] [213] [214] [215] [216].
3	Chuchuhuasi (<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq.) [15].	Analgésico y antiinflamatorio.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [48] [217] [218] [219].
		Antibacteriano.	<i>in vitro</i> [48].
		Antifúngico.	<i>in vitro</i> [48].
		Antiviral.	<i>in vitro</i> [48].
		Antiparasitario.	<i>in vitro</i> [48].

N°	Especie vegetal	Efecto farmacológico	Evidencia
3	(continuación) Chuchuhuasi (<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq.) [15].	Citotóxico.	<i>in vitro</i> [48].
		Procinético.	<i>in vivo</i> [220].
		Antidepresivo y antipsicótico.	<i>in vivo</i> [221] [222].
4	Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i> L.) [16].	Antiinflamatorio y analgésico.	<i>in vivo e in vitro</i> [223].
		Anticancerígeno.	<i>in vivo e in vitro</i> [224] [225] [226] [227] [228] [229] [230] [231] [232] [233] [234] [235] [236] [237] [238] [239] [240] [241].
		Neuroprotector.	<i>in vivo</i> [242].
		Antiparasitario.	<i>in vivo e in vitro</i> [243] [244].
		Antiviral.	<i>in vitro</i> [245].
		Antifungico.	<i>in vivo e in vitro</i> [245].
		Antibacteriano.	<i>in vitro</i> [245].
5	Esquisandra (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) [17].	Neuromodulador.	<i>in vivo</i> [147].
		Hepatoprotector.	<i>in vivo e in vitro</i> [147] [53].
		Antioxidante.	<i>in vivo e in vitro</i> [147].
		Neuroprotector.	<i>in vivo e in vitro</i> [246] [247].
		Antiinflamatorio.	<i>in vivo e in vitro</i> [248] [53] [147].
		Antiulceroso.	<i>in vivo</i> [249].

N°	Especie vegetal	Efecto farmacológico	Evidencia
5	(continuación) Esquisandra (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) [17].	Anticancerígeno e inmunomodulador.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [53].
6	Graviola (<i>Annona muricata</i> L.) [18].	Anticancerígeno.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [250] [251] [252] [253] [254] [255] [256] [257] [258].
Antiparasitario.		<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [56].	
Antioxidante.		<i>in vitro</i> [56].	
Antibacteriano.		<i>in vitro</i> [56].	
Antihipertensivo.		<i>in vivo</i> [56] [259].	
Antiulceroso.		<i>in vivo</i> [260].	
Hepatoprotector.		<i>in vivo</i> [261] [262].	
Ansiolítico y sedativo.		<i>in vivo</i> [263].	
7	Guaraná (<i>Paullinia cupana</i> Kunth.) [19].	Estimulante del sistema nervioso central y efectos sobre la cognición.	<i>in vivo</i> [264] [265].
Antioxidante.		<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [266] [267] [268] [269].	
Antibacteriano.		<i>in vitro</i> [270] [271].	
Antiinflamatorio.		<i>in vitro</i> [272] [269].	
Neuroprotector.		<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [273] [274] [275].	
Anticancerígeno.		<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [276] [277] [278].	

N°	Especie vegetal	Efecto farmacológico	Evidencia
8	Lingonberry (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.) [20].	Antibacteriano.	<i>in vitro</i> [279] [280] [281].
		Antiviral.	<i>in vitro</i> [282].
		Antioxidante.	<i>in vitro</i> [283] [284].
		Antiinflamatorio.	<i>in vitro</i> [285].
		Hepatoprotector.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [286].
		Anticancerígeno.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [287] [288] [289].
		Hipoglicemiante.	<i>in vivo</i> [290] [291].
		Hipolipemiante.	<i>in vivo</i> [292] [293] [294].
		Neuroprotector.	<i>in vivo</i> [295].
		Nefroprotector.	<i>in vivo</i> [296].
9	Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.) [21].	Efectos en la calidad espermática.	<i>in vivo</i> [297].
		Efectos en los síntomas menopáusicos.	<i>in vivo</i> [298].
		Adaptógeno.	<i>in vivo</i> [299] [300].
		Antiproliferativo.	<i>in vivo</i> [301].
		Antioxidante.	<i>in vitro</i> [302].
		Hepatoprotector.	<i>in vivo</i> [303].
		Anticancerígeno.	<i>in vitro</i> [304].
10	Moringa (<i>Moringa oleifera</i> Lam.) [22].	Hipolipemiante.	<i>in vivo</i> [305].
		Antioxidante.	<i>in vitro</i> [306].
		Antiinflamatorio.	<i>in vitro</i> [307] [308].
		Antibacterial.	<i>in vitro</i> [309].
		Antifúngico.	<i>in vitro</i> [309].

N°	Especie vegetal	Efecto farmacológico	Evidencia
10	(continuación) Moringa (<i>Moringa oleifera</i> Lam.) [22].	Hepatoprotector.	<i>in vivo</i> [310] [311].
		Anticancerígeno.	<i>in vitro</i> [312] [313] [314] [315].
11	Rábano negro (<i>Raphanus sativus</i> var. <i>niger</i> (Mill.) J. Kern.) [23].	Antiurólitiático.	<i>in vivo</i> [316].
		Antioxidante.	<i>in vivo</i> [317].
		Antiinflamatorio.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [318] [319].
		Hepatoprotector.	<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [320] [321].
		Hipolipemiante.	<i>in vivo</i> [322].
		Antilitiásico.	<i>in vivo</i> [322].
		Antifibrótico.	<i>in vivo</i> [323].
12	Sauce blanco (<i>Salix alba</i> L.) [24].	Antioxidante.	<i>in vitro</i> [324].

5.5. Interacciones, contraindicaciones, efectos adversos y toxicología

En la mayoría de los casos no se encontraron interacciones clínicamente relevantes con medicamentos y/o alimentos. Sin embargo, igualmente fueron mencionados a modo de información. Cabe destacar, que una interacción de interés es el del sauce blanco con fármacos anticoagulantes por el aumento del riesgo de sangrado [325].

Con respecto a las contraindicaciones, en todos los casos se mencionó que no se puede consumir la especie vegetal si la persona es alérgica a esta u otra de la familia a la que pertenece. Otras contraindicaciones que se consideraron relevantes fue la del guaraná [326], el cual no debe ser administrado con otros estimulantes del sistema nervioso central; cardo mariano [327], el cual no debe usarse en personas con cáncer de mama, endometriosis, cáncer de ovario, cáncer de útero y fibromas uterinos; cúrcuma en pacientes con cálculos u obstrucción biliar; y moringa [328], en pacientes con problemas tiroideos. Además, la mayoría de las especies vegetales por estudios preclínicos o falta de

información se desaconseja el uso de estas en embarazo y lactancia en las dosis que se dan habitualmente como tratamiento.

Los efectos adversos fueron diversos en todas las especies y la mayoría son de reportes en ensayos clínicos, los cuales en su mayoría se produjeron en la mínima cantidad de población estudiada, y se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Efectos secundarios de las especies vegetales.

N°	Especie vegetal	Efectos adversos
1	Ajo (<i>Allium sativum</i> L.) [13].	Principalmente mal olor corporal y bucal, otros son en menor medida como alergia, dentro de los síntomas destacan urticaria generalizada, angioedema y fotosensibilidad; alteración de la función plaquetaria, irritación de la piel cuando se aplica vía tópica, náuseas y flatulencia [329].
2	Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.) [14].	Se han informado casos de gastroenteritis, diarrea, dolor de cabeza, prurito y rash cutáneo [330].
3	Chuchuhuasi (<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq.) [15].	Estudios en animales han demostrado un efecto negativo en el aparato reproductor masculino, afectando principalmente la movilidad espermática y espermatogénesis [331].
4	Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i> L.) [16].	Se ha reportado diarrea, náuseas, dolor de cabeza, erupción cutánea y heces amarillas. A largo plazo en un estudio se reportó aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa [332].
5	Esquisandra (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) [17].	Generalmente son leves y relacionados con la excitación del sistema nervioso central [333].
6	Graviola (<i>Annona muricata</i> L.) [18].	Náuseas y sensación de quemazón en el epigastrio [334].

N°	Especie vegetal	Efectos adversos
7	Guaraná (<i>Paullinia cupana</i> Kunth.) [19].	Se han reportado alteraciones del sistema nervioso, ansiedad, irritabilidad, mioglobinuria y agresividad [335].
8	Lingonberry (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.) [20].	En grandes dosis desorden gastrointestinal y eccema [336].
9	Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.) [21].	Se ha reportado síndrome de Budd-Chiari, trastornos de la atención, pérdida de peso, agitación, dolor abdominal, epistaxis, sangrado gingival, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. y función hepática anormal [337].
10	Moringa (<i>Moringa oleifera</i> Lam.) [22].	En algunos casos puede causar diarrea [338].
11	Rábano negro (<i>Raphanus sativus</i> var. <i>niger</i> (Mill.) J. Kern.) [23].	Náuseas, vómitos, respiración lenta, estupor, miosis, dolor y albuminuria [339].
12	Sauce blanco (<i>Salix alba</i> L.) [24].	En algunos casos puede producir ulcera gástrica, mareos y sarpullido [340].

Lo que respecta a la toxicología, la mayor parte de la información se obtuvo de ensayos preclínicos en animales, donde se evaluaron los efectos de la administración principalmente de grandes dosis y de forma prolongada de cada especie vegetal; y también en algunos casos en personas por uso prolongado. En este apartado se destacan los efectos tóxicos del guaraná por su contenido en cafeína, el cuál en grandes dosis puede producir toxicidad aguda; graviola, donde su uso prolongado y debido a sus alcaloides puede producir daño en neuronas dopaminérgicas; rábano negro, por la acción antitiroidea de los glucosinolatos si se administran prolongadamente; y moringa, que por sus niveles de hierro, si se consume en grandes dosis de forma prolongada puede producir hemocromatosis.

5.6. Relación entre usos y evidencia

Existe una relación directa entre los usos en la terapéutica que se le dan a estas especies vegetales y sus efectos farmacológicos que, en su mayoría han podido ser demostrados en humanos a través de distintos ensayos clínicos y, éstos analizados en revisiones sistemáticas y metaanálisis, considerándose así los últimos dos tipos de evidencia los más importante para la toma de decisión clínica con respecto al uso y posología de las especies. No así, los estudios *in vivo* e *in vitro*, los cuales se realizan principalmente con animales y líneas celulares, respectivamente, lo que imposibilita en cierta medida su extrapolación a humanos al no ocupar éstos como modelo de estudio, lo que algunas veces puede llevar a tener resultados positivos en los primeros dos modelos, pero ninguno en el último. Así, éstos resultan útiles para tener evidencia de toxicología, posología, y posibles efectos farmacológicos que se tendrán que demostrar en humanos [341].

Con respecto a los usos populares, estos muchas veces no se condicen con los usos en la terapéutica por la falta de evidencia científica que los respalde. Además, estos se basan en los que la comunidad generalmente le atribuye, como ocurre con la medicina tradicional, que la OMS define como "Todo el conjunto de conocimientos, aptitudes y prácticas basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales" [342].

Así, considerando los usos en la terapéutica, en la tabla 8 se detallan los efectos farmacológicos relacionados con éstos y que cuentan con el respaldo de revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos.

Tabla 8. Usos en la terapéutica y respaldo farmacológico.

N°	Especie vegetal	Efecto farmacológico respaldado con su uso en la terapéutica	Observación
1	Ajo (<i>Allium sativum</i> L.) [13].	Hipolipemiante, antihipertensivo, antiviral (resfríos), antibacterial (<i>Helicobacter pylori</i>).	
2	Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.) [14].	Hepatoprotector.	A pesar de tener 3 revisiones sistemáticas, 3 metaanálisis y 5 ensayos clínicos no incluidos en los anteriores, se ha observado que el efecto hepatoprotector no es significativo en la mayoría de los casos.
3	Chuchuhuasi (<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq.) [15].	No hay evidencia.	No existe evidencia de su uso en la terapéutica.
4	Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i> L.) [16].	Analgésico, antiinflamatorio y tiene efecto sobre la dispepsia.	
5	Esquisandra (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) [17].	Adaptógeno.	

N°	Especie vegetal	Efecto farmacológico respaldado con su uso en la terapéutica	Observación
6	Graviola (<i>Annona muricata</i> L.) [18].	No hay evidencia.	No existe evidencia de su uso en la terapéutica, a pesar de tener 1 ensayo clínico como anticancerígeno y 1 para hipoglicemiante.
7	Guaraná (<i>Paullinia cupana</i> Kunth.) [19].	Estimulante del sistema nervioso central.	
8	Lingonberry (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.) [20].	No hay evidencia.	No existe evidencia de su uso en la terapéutica, a pesar de tener 1 ensayo clínico como antibacteriano y antifúngico oral.
9	Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.) [21].	Estimulante del deseo sexual.	
10	Moringa (<i>Moringa oleifera</i> Lam.) [22].	Hipoglicemiante, hipolipemiante y galactogogo.	
11	Rábano negro (<i>Raphanus sativus</i> var. <i>niger</i> (Mill.) J. Kern.) [23].	No hay evidencia.	No existe evidencia de su uso en la terapéutica, a pesar de tener 1 ensayo clínico como antiurolitiático.

N°	Especie vegetal	Efecto farmacológico respaldado con su uso en la terapéutica	Observación
12	Sauce blanco (<i>Salix alba</i> L.) [24].	Analgésico y antiinflamatorio.	

5.7. Calidad de la evidencia

En las revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados, un resultado se considera estadísticamente significativo cuando el valor p (que es la probabilidad de obtener un resultado estadístico por casualidad) es, en general menor a 0,05 con un 95% de seguridad. Todo esto en el contexto del test de hipótesis [343].

Es así como en los estudios incluidos en las monografías, los parámetros que se estudian para cada una y se incluyen en éstas son solo aquellas que son estadísticamente significativos. Por ejemplo, en el caso del ajo un ensayo clínico aleatorizado que evaluó su efecto hipolipemiante en mujeres con ovario poliquístico encontró que la disminución en los colesterol total y colesterol LDL fue estadísticamente significativo con un $p < 0,05$, no así para parámetros como triglicéridos y presión arterial sistólica que tuvieron un $p > 0,05$. Por lo que, en la monografía de esta especie vegetal, para este ensayo clínico solo se informó de la disminución que produce en los primeros dos parámetros mencionados anteriormente.

Sin embargo, esto es distinto a lo que relevancia clínica se refiere, el cual está determinada por el juicio clínico y depende, entre otros de la magnitud de la diferencia aplicado en la clínica. Por esto, considerando que la mayoría de los estudios no mencionan la relevancia clínica es que no se consideró como factor de exclusión de estudios y solo se trabajó con la significancia estadística [343].

Por otra parte, es importante destacar las limitaciones de la mayoría de los estudios, siendo una de los principales el reducido número de pacientes con el que se trabajó, los cortos tiempos de intervención y, además, la falta de estandarización de los extractos de

cada especie vegetal, lo cual complejiza el análisis de éstos al no saber con qué cantidad y tipo de activo vegetal se está trabajando, ya que muchos ensayos clínicos aleatorizados solo señalan la cantidad de droga vegetal con la que se trabaja. Además, las revisiones sistemáticas y metaanálisis destacaron en su mayoría la baja calidad de los ensayos clínicos y su alta heterogeneidad, por lo que se necesitan más estudios de alta calidad y con mayores tamaños de muestra para confirmar los efectos beneficiosos de cada especie vegetal y, dentro de la calidad de los estudios, es necesario, como se mencionó anteriormente que todos los extractos sean estandarizados.

Cabe destacar que todos los estudios hablaron de efectos adversos reportados con la intervención de la especie vegetal correspondiente, encontrándose en la mayoría de los casos que los efectos adversos fueron de carácter leve o no se reportaron.

5.8. Cardo mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) y efecto hepatoprotector

Como se mencionó en un principio, uno de los objetivos de incluir al cardo mariano fue la investigación bibliográfica sobre su contraindicación en personas hipertensas, con lo cual se obtuvo que no existe contraindicación. Por otra parte, con respecto a sus estudios farmacológicos como hepatoprotector se observó que la mayoría de los estudios determinaron mejoras moderadas a nivel histopatológico del hígado y no significativas en parámetros bioquímicos como son las transaminasas. A continuación, en la tabla 9 se mencionan los resultados obtenidos en este aspecto farmacológico.

Tabla 9. Revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos sobre efecto hepatoprotector.

Evidencia	Población	Observaciones
Revisión sistemática y metaanálisis [95].	Pacientes con enfermedades hepáticas.	Reducciones mínimas en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST).
Revisión sistemática y metaanálisis [96].	Pacientes con enfermedades hepáticas.	A estudios de mayor duración y calidad la disminución de parámetros bioquímicos como ALT no fue estadísticamente significativa.
Metaanálisis [97].	Pacientes que reciben antituberculosos.	Estudios con duración mayor a 8 semanas mostraron disminución significativa de AST y fosfatasa alcalina.
Ensayo clínico triple ciego, aleatorizado y controlado con placebo [98].	Pacientes con hepatotoxicidad inducida por quimioterapéuticos.	Redujo compromiso hepático sin alteración en parámetros bioquímicos hepáticos.
Ensayo clínico fase II, multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo [99].	pacientes con esteatohepatitis no alcohólica no cirrótica.	Mejora en la esteatosis e inflamación lobulillar no estadísticamente significativo, sin alteración de parámetros bioquímicos hepáticos.
Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo [100].	Pacientes con terapia antiviral de la hepatitis C con.	Disminución de ALT, AST y fosfatasa alcalina de forma estadísticamente no significativa.
Ensayo clínico aleatorizado [101].	Pacientes que reciben antituberculosos.	No se observaron diferencias en la mejora de los síntomas de la

Evidencia	Población	Observaciones
		tuberculosis como daño hepático por antituberculosos.
Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo [102].	Pacientes con hígado graso no alcohólico.	Reducción histológica de fibrosis y rigidez hepática, con disminución de AST de forma estadísticamente significativa.

Como se puede observar, son dos los estudios [97,102] que muestran un efecto estadísticamente significativo como hepatoprotector en la disminución de enzimas hepáticas como la AST y fosfatasa alcalina, mientras que el resto muestra resultados sin diferencias significativas en este propósito. Es por esto por lo que con estos resultados no se puede llegar a una conclusión concreta sobre el efecto hepatoprotector del cardo mariano.

Por otra parte, dentro de las 12 especies vegetales que se trataron, una de las que mejor evidencia científica tiene respecto a su efecto hepatoprotector es la cúrcuma, la cual, a través de revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados en el tratamiento del hígado graso no alcohólico ha mostrado reducir los niveles de ALT y AST, además de gamma glutamiltransferasa [137-139].

5.9. Registros y situación sanitaria en Chile

Las especies vegetales que no cuentan o no han contado con un registro sanitario, debido a sus propiedades farmacológicas y, si su finalidad una vez que se quiera comercializar en el país no es la de un alimento, deben ser sujetos al D.S. N° 3/10 10 que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano [3], y el ISP será la entidad que determinará el régimen de control aplicable y el registró que se le dará al producto, dentro de los que están los ilustrados en la figura 2.

N- Número correlativo/ año del registro.

- Fitofármaco

H- Número correlativo/ año del registro.

- Homeopático

K- Número correlativo/ año del registro.

- Otros productos con propiedades terapéuticas

Figura 2. Principales registros sanitarios en Chile de productos naturales.

Como se mencionó en un comienzo, estas especies vegetales no se encuentran en el listado de MHT. Sin embargo, algunas de ellas cuentan o han contado con registro sanitario, es decir, se han comercializado o comercializan como productos farmacéuticos. Esto se detalla en la tabla 10.

Tabla 10. Registros sanitarios de las especies vegetales.

Nº	Especie vegetal	Registro sanitario vigente [38]	Registro sanitario no vigente [38]	Observación
1	Ajo (<i>Allium sativum</i> L.) [13].	No tiene	2 fitofármacos	
2	Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.) [14].	No tiene	3 fitofármacos	

N°	Especie vegetal	Registro sanitario vigente [38]	Registro sanitario no vigente [38]	Observación
3	Chuchuhuasi (<i>Maytenus macrocarpa</i> (Ruiz & Pav.) Briq.) [15].	No tiene		
4	Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i> L.) [16].	1 fitofármaco	1 fitofármaco	
5	Esquisandra (<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.) [17].	No tiene	3 fitofármacos 1 otros	Sujeto al Reglamento Sanitario de los Alimentos
6	Graviola (<i>Annona muricata</i> L.) [18].	No tiene		
7	Guaraná (<i>Paullinia cupana</i> Kunth.) [19].	No tiene	2 fitofármacos	Sujeto al Reglamento Sanitario de los Alimentos
8	Lingonberry (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.) [20].	No tiene		
9	Maca (<i>Lepidium meyenii</i> Walp.) [21].	No tiene		
10	Moringa (<i>Moringa oleifera</i> Lam.) [22].	No tiene		

N°	Especie vegetal	Registro sanitario vigente [38]	Registro sanitario no vigente [38]	Observación
11	Rábano negro (<i>Raphanus sativus</i> var. <i>niger</i> (Mill.) J. Kern.) [23].	No tiene		
12	Sauce blanco (<i>Salix alba</i> L.) [24].	1 fitofármaco	No tiene	

Cabe destacar que tanto el ajo como el cardo mariano tienen registros sanitarios vigentes de productos homeopáticos, siendo 3 para cada una.

Tanto guaraná como esquisandra están reguladas por el Reglamento Sanitario de los Alimentos en el título XXIX de los suplementos alimentarios y de los alimentos para deportistas. La primera se podrá utilizar como tal o en forma de extractos sin sobrepasar la dosis de 500 mg de cafeína por día, mientras que la segunda, específicamente su fruto, podrá utilizarse como ingrediente alimentario o su extracto con un máximo de 1,5 g al día [4]. Sin embargo, han existido productos farmacéuticos en base a estas dos especies que se han comercializado en el país como fitofármacos, homeopáticos u otros [25].

Como se ha hablado anteriormente, muchas de las 12 especies vegetales cuentan, han tenido, o no registro sanitario han contado con esta como es el caso del chuchuhuasi, maca, moringa, lingonberry y rábano negro. Así, esto sirve como un antecedente del régimen a control aplicable para cada una de las especies. Considerando que a cualquiera de ellas que se le atribuyan propiedades terapéuticas o en su consumo la parte usada es distinta a la que se ocupa como alimento, ésta se considerará un producto farmacéutico y deberá cumplir con lo normado en el D.S. N° 3/10 y el ISP será la entidad que otorgará el registro para que el producto pueda ser comercializado.

En Chile son múltiples los productos naturales que se venden como suplementos alimenticios en distintos centros de comercio y farmacias y no cumplen con la normativa vigente. Es así como las 12 especies vegetales tratadas en las monografías se venden de esta forma considerando que poseen propiedades terapéuticas importantes, por lo que es necesario hacer un plan de trabajo con las autoridades sanitarias para regularizar esta situación y no exponer a la población a problemas de salud.

6. Discusión

6.1. Legislación internacional y nacional de plantas medicinales

En EE.UU los productos a base de especies vegetales están regulados por la FDA, la cual los clasifica como medicamento botánico (botanical drug), cuando se utiliza para prevenir, diagnosticar, mitigar, tratar o curar una enfermedad; o también puede considerarse medicamento o suplemento dietético cuando su objetivo es afectar la estructura o función del cuerpo. Cuando se trata de un suplemento dietético la entidad comercializadora es la responsable de garantizar la seguridad y el etiquetado con los cumplimientos de la legislación vigente, además de que deben fabricarse de acuerdo con las GMP vigentes para éstos. Por otra parte, para medicamentos estos deben comercializarse bajo una solicitud de nuevo medicamento aprobada [344]. Es así, que la FDA considera los suplementos a base de hierbas como alimentos, no como medicamentos [345]. Por lo tanto, las 12 especies tratadas en este trabajo, para la FDA su clasificación dependerá de cómo se comercializará, pero principalmente entrarían en la categoría de suplementos dietético, ya que también cabe destacar que numerosas preparaciones botánicas se comercializan de esta manera. También, ninguna de las 12 especies vegetales tratadas en este trabajo cuenta con registro sanitario por la FDA [346].

En la Unión Europea la EMA es el agente regulador, el cuál considera dos formas de registro de medicamento a base de especies vegetales. La primera es una autorización mediante la presentación de un expediente que proporciona información sobre la calidad, seguridad y eficacia. La segunda es para medicamentos tradicionales a base de plantas de las que existe evidencia de su uso prolongado y que no requieren supervisión médica, y además no se puede proporcionar evidencia científica adecuada para demostrar su uso medicinal establecido. En este caso la evidencia de la eficacia del producto se acepta como la del uso tradicional. Éstos además deben cumplir con estándares de calidad de las farmacopeas relevantes [347]. Las plantas medicinales que se comercializan como suplementos alimenticios o dietéticos no requieren aprobación, solo notificar su puesta en el mercado y obtener un registro alimentario [348]. Así, puede haber dos situaciones para solicitar el registro sanitario, primero cuando se trata de hierbas de uso tradicional y la otra de aquellas que tienen un uso bien establecido. Para armonizar esta información y

categorizar a las especies vegetales la EMA posee monografías de distintas especies, donde el ajo, cardo mariano, cúrcuma, guaraná y sauce blanco poseen una, donde esta última posee información científica bien establecida para su uso, mientras que las demás cuentan con información para uso tradicional.

En Latinoamérica, la agencia reguladora de medicamentos en Brasil ANVISA, es referente internacional, la cual para la comercialización de un fitoterápico exige la realización de ensayos químicos, fisicoquímicos, microbiológicos, analíticos y toxicológicos para así asegurar la seguridad y eficacia de éstos. También tiene publicado un listado de productos herbarios tradicionales que no se solicitan los requisitos anteriormente mencionados, donde la seguridad y la eficacia se demuestran a través de la larga historia de uso demostrada en la documentación técnico-científica [349,350]. De las especies vegetales tratadas en este trabajo, solo el ajo, cardo mariano, cúrcuma, guaraná y sauce blanco se encuentran en el formulario fitoterapéutico de la farmacopea brasileña; y de estos todos cuentan con registro sanitario por la ANVISA como medicamento [351].

En Chile como ya se ha mencionado, la entidad reguladora es el ISP y los productos naturales están regulados por el D.S. N° 3/10 [3] y El Reglamento Sanitario de los Alimentos [4], donde se destacan los fitofármacos, MHT, suplementos alimentarios y alimentos para deportistas.

Como se ha podido observar, los productos naturales en distintas partes del mundo, incluido Chile, están regulados, pero la legislación varía según el origen. Así, con los avances que se han logrado a lo largo de los años en términos legislativos no se ha evolucionado a un modelo estructurado de control. En nuestro país se ha detectado que muchos productos se venden como suplementos alimentarios a los cuales se le atribuyen propiedades terapéuticas aun cuando en la definición de éstos no están considerados, por lo que están infringiendo la normativa vigente, y es así como se ha visto principalmente con las 12 especies vegetales que se trabajaron. Además, cabe considerar que, aunque no se le atribuyan propiedades terapéuticas, el reglamento no estipula que los suplementos alimentarios puedan contener especies vegetales. En el caso de la esquisandra esta se ha visto que se vende como alimento para deportistas, cumpliendo así con el reglamento,

razón por la cual se infiere los comercializadores deciden etiquetarlos como alimentos para deportistas, cumpliendo con la porción máxima diaria permitida de 1,5 g de fruto. Sin embargo, igualmente se ha visto que se le atribuyen propiedades terapéuticas propias de un medicamento y, por otra parte, en algunos casos se venden como suplementos alimentarios. La falta de fiscalización de estos productos pone en peligro la salud de la población en general, surgiendo así los llamados “productos milagrosos” de los cuales se les atribuyen múltiples propiedades terapéuticas, muchas veces de los cuales el producto no posee y es solo producto de promoción publicitaria abusiva [352]. Además, como se observó en el presente trabajo, las 12 especies vegetales poseen múltiples efectos farmacológicos demostrados científicamente, al igual que contraindicaciones y efectos adversos que pueden llegar a ser perjudiciales para la salud de quien lo consume.

6.2. Proyecciones

Es por esto por lo que una de las proyecciones de este trabajo es el ejercer un rol fiscalizador más fuerte por parte de las SEREMI y el ISP, para regular los registros y la dispensación de estos productos con el cumplimiento de la normativa vigente y así evitar exponer a la población a riesgos de salud por mal uso de productos naturales.

Además, debe realizarse una revisión que incluya datos estadísticos de todas las especies vegetales que se expenden al público como suplementos alimentarios con la finalidad de tener una base de trabajo; al igual que ampliar el número de monografías de las especies que se encuentren para demostrar las propiedades farmacológicas que poseen en base a la evidencia científica actual.

6.3. Limitaciones

Una de las principales limitaciones fue la falta de evidencia científica como ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis para el chuchuhuasi y también la poca cantidad de esta evidencia encontrada para especies como el lingonberry y el rábano negro.

7. Conclusión

Se logró seleccionar las 12 especies vegetales, las cuales se comercializan con fines alimenticios y que se le atribuyen propiedades terapéuticas en Chile y se elaboró sus respectivas monografías. Cabe destacar que cada especie vegetal posee propiedades farmacológicas importantes que pueden tener un efecto ya sea positivo o negativo en el humano.

La información científica obtenida en el aspecto farmacológico se ordenó de acuerdo con el orden de jerarquía científica, donde se le dio prioridad a las revisiones sistemáticas y metaanálisis, seguido por los ensayos clínicos aleatorizados y los ensayos in vivo e in vitro. En este sentido, las especies vegetales con más evidencia de primer nivel fueron la cúrcuma, el ajo, el cardo mariano y la maca siendo el primero el cuál posee mayor cantidad de revisiones sistemáticas y/o metaanálisis para distintos efectos farmacológicos descritos como lo son, de mayor a menor evidencia, el efecto antiinflamatorio y analgésico, hipolipemiente, hipoglicemiante, hepatoprotector, nefroprotector, neuromodulador, efecto sobre la dispepsia, protector de la piel y anticancerígeno. Por otra parte, las especies vegetales con menor evidencia de este nivel y más estudios in vivo e in vitro fueron el chuchuhuasi, rábano negro y lingonberry, siendo de éstos tres el primero el cual solo posee este tipo de estudios, ya que el segundo y el tercero poseen 1 ensayo clínico.

Se relacionó el uso en la terapéutica con la evidencia científica obtenida. Sin embargo, en 4 especies de las 12 no se logró por falta de evidencia en sus usos en la terapéutica, aun así, 3 contaban con al menos 1 ensayo clínico para un efecto farmacológico determinado, los cuales fueron para sus respectivas especies, el efecto antiurolitático (rábano negro), efecto antibacterial y antifúngico oral (lingonberry) y efecto anticancerígeno e hipoglicemiante (graviola), mientras que el chuchuhuasi solo contaba con evidencia de estudios in vivo e in vitro para sus efectos farmacológicos. Por otra parte, cabe destacar que el uso hepatoprotector del cardo mariano, el cual cuenta con el respaldo de 3 revisiones sistemáticas, 3 metaanálisis y 5 ensayos clínicos, es poco significativo de acuerdo con lo arrojado por estos estudios, tanto en el poder de disminuir los niveles de transaminasas hepáticas o recuperación del daño histológico en distintas patologías. En este sentido, la

especie vegetal que obtuvo mejor respaldo como hepatoprotector a través de 2 revisiones sistemáticas, 2 metaanálisis y 1 ensayo clínico fue la cúrcuma.

Se describió la situación legal actual en Chile de las 12 especies vegetales seleccionadas, donde 2 están principalmente sujetas al código de alimentos al estar descritas para alimentos para deportistas, siendo el caso del guaraná y la esquisandra. Además, parte de éstas a contado o cuenta con registro sanitario como fitofármaco, excepto el chuchuhuasi, la maca, la graviola, la moringa, el lingonberry y el rábano negro. Esto arroja un antecedente para el futuro régimen a tener para estas especies cuando se quieran comercializar como, por ejemplo, como fitofármaco, siempre y cuando la forma de administración sea la de un fármaco, la parte utilizada no se considera alimento y se le atribuyen propiedades terapéuticas. Es en este último punto donde se encontró que todas estas especies se expenden en el comercio como suplementos alimentarios y además se les atribuyen propiedades terapéuticas, lo cual está infringiendo la normativa vigente y se requiere hacer un plan de trabajo para solucionarlo.

8. Bibliografía

- [1] M. E. Cortés y F. Calderón, «Plantas medicinales chilenas: Desde el saber etnobotánico a los efectos terapéuticos y las reacciones adversas,» Revista médica de Chile, Santiago, 2019.
- [2] Erb, M., & Kliebenstein, D. J. (2020). Plant secondary metabolites as defenses, regulators, and primary metabolites: the blurred functional trichotomy. *Plant Physiology*, 184(1), 39–52. <https://doi.org/10.1104/pp.20.00433>
- [3] Ministerio de Salud, Medicamentos Herbarios Tradicionales, Santiago, 2009.
- [4] Ministerio de Salud, D.S. N° 3/10, 2020.
- [5] Ministerio de Salud, «Reglamento Sanitario de los Alimentos,» Santiago de Chile, 1997.
- [6] U. N. d. Córdoba, «GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE MONOGRAFÍAS,» [En línea]. Available: <https://w3.fcq.unc.edu.ar/sites/default/files/posgrado/guia-para-la-redaccion-de-monografias.pdf>. [Último acceso: 28 07 2023].
- [7] J. L. Corona Lisboa, «Uso e importancia de las monografías,» Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 2015.
- [8] Instituto de Salud Pública de Chile, «Régimen de Control Sanitario,» 2019.
- [9] Instituto de Salud Pública de Chile, «Farmacovigilancia en la Fitoterapia,» 2018.
- [10] J. Cebrián, «Webconsultas,» [En línea]. Available: <https://www.webconsultas.com/belleza-y-bienestar/plantas-medicinales/cardo-mariano/precauciones-con-el-cardo-mariano>. [Último acceso: 03 Julio 2023].
- [11] D. D. S. Tavares, «Mundo Deportivo,» [En línea]. Available: <https://www.mundodeportivo.com/uncomo/salud/articulo/contraindicaciones-del-cardo-mariano-35146.html>. [Último acceso: 03 Julio 2023].
- [12] Univisión, «Univisión» [En línea]. Available: <https://www.univision.com/estilo-de-vida/bienestar/10-infusiones-que-debes-evitar-tomar-si-eres-hipertenso>. [Último acceso: 03 Julio 2023].

- [13] *Allium sativum* L. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/18401720>
- [14] *Silybum marianum* (L.) Gaertn. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/2711064>
- [15] *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/6600318>
- [16] *Curcuma longa* L. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/34500029>
- [17] *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/19300157>
- [18] *Annona muricata* L. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/1600001>
- [19] *Paullinia cupana* Kunth. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/28600664>
- [20] *Vaccinium vitis-idaea* L. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/12300067>
- [21] *Lepidium meyenii* Walp. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/4100898>
- [22] *Moringa oleifera* Lam. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/21400003>
- [23] *Raphanus sativus* var. *niger* (Mill.) J. Kern. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/100349686>
- [24] *Salix alba* L. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/28300135>

- [25] «iNaturalist» [En línea]. Available: <https://www.inaturalist.org/>. [Último acceso: 03 Julio 2023].
- [26] «Pl@nt Net» [En línea]. Available: <https://identify.plantnet.org/>. [Último acceso: 03 Julio 2023].
- [27] «World Flora Online» [En línea]. Available: <http://www.worldfloraonline.org/>. [Último acceso: 03 Julio 2023].
- [28] «Google» [En línea]. Available: <https://www.google.cl/>. [Último acceso: 03 Julio 2023].
- [29] «Tropicos.org. Missouri Botanical Garden» [En línea]. Available: <https://www.tropicos.org/home>. [Último acceso: 03 Julio 2023].
- [30] «Google Scholar» [En línea]. Available: <https://scholar.google.com/>. [Último acceso: 03 Julio 2023].
- [31] «PubMed» [En línea]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. [Último acceso: 03 Julio 2023].
- [32] «Scientific Electronic Library Online» [En línea]. Available: <https://www.scielo.cl/scielo.php?lng=es>. [Último acceso: 28 07 2023].
- [33] «ScienceDirect» [En línea]. Available: <https://www.sciencedirect.com/>. [Último acceso: 28 07 2023].
- [34] Vanaclocha, Fitoterapia. Vademécum de Prescripción, Elsevier, 2019.
- [35] «Medscape» [En línea]. Available: <https://www.medscape.com/>. [Último acceso: 04 Julio 2023].
- [36] «Drugs.com» [En línea]. Available: <https://www.drugs.com/>. [Último acceso: 28 07 2023].
- [37] «Biblioteca Cochrane» [En línea]. Available: <https://www.cochranelibrary.com/>. [Último acceso: 04 Julio 2023].
- [38] «Sistema de Consulta de Productos Registrados» [En línea]. Available: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>. [Último acceso: 04 Julio 2023].

- [39] «Instituto de Salud Pública de Chile» [En línea]. Available: <https://www.ispch.gob.cl/>. [Último acceso: 04 Julio 2023].
- [40] European Scientific Cooperative On Phytotherapy. (2019). *Allii sativi bulbus*, Garlic. European Scientific Cooperative On Phytotherapy.
- [41] World Health Organization. (1999). *Bulbus Allii Cepae*, WHO monographs on selected medicinal plants (pp. 16-32)
- [42] Garlic (Herb/Suppl). [Internet]. Medscape. 2023 [citado el 13 de enero del 2023]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/ail-ajo-garlic-344474#2>
- [43] Hoffmann, A. (2016). Ajo. En Ediciones Fundación Claudio Gay (Ed.), *Plantas medicinales de uso común en Chile*. (pp. 41-44).
- [44] Monografía de Cardo mariano. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2023 [Citado el 19 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/cardo-mariano.html>
- [45] European Medicines Agency. (2018). Assessment report on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf
- [46] Achufusi, T. G. O., & Patel, R. K. (2022). Milk Thistle. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [47] Mejia, K. Rengifo, E. (2000). Chuchuhuasi (pp 71-72) *Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana*. Tarea Asociación Gráfica Educativa.
- [48] Malaník, M., Tremel, J., Rjašková, V., Tížková, K., Kaucká, P., Kokoška, L., Kubatka, P., & Šmejkal, K. (2019). *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq.: Phytochemistry and Pharmacological Activity. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(12), 2288. <https://doi.org/10.3390/molecules24122288>
- [49] Monografía de Cúrcuma india. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción [citado el 24 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/curcuma-india.html>
- [50] World Health Organization. (1999). WHO monographs on selected medicinal plants. *Rhizoma Coptidis* (pp 115-124). Ed WHO.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545178.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

[51] Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2011). Turmeric, the Golden Spice: From Traditional Medicine to Modern Medicine. In I. F. F. Benzie (Eds.) et. al., *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. (2nd ed.). CRC Press/Taylor & Francis.

[52] Monografía de Esquisandra [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. [citado el 29 de agosto del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/esquisandra.html>

[53] World Health Organization (1999). Fructus Schisandrae. En World Health Organization (Ed.), *WHO monographs on selected medicinal plants*. (Vol 3, pp 296-313)

[54] Carretero Accame, M., (2011). Schizandra chinensis, una planta adaptógena (II). *Panorama actual del medicamento*, volumen (35) 343, 472-476.

[55] Monografía de Guanábana - Graviola. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2022 [citado el 26 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/guanabana-graviola.html>

[56] Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F., & El-Shemy, H. A. (2017). *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 10(9), 835–848. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.009>

[57] Monografía de Guaraná. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2022 [citado el 03 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/guarana.html>

[58] Guarana (Herb/Suppl). [Internet]. Medscape. 2023 [citado el 04 de enero del 2023]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/brazilian-cocoa-guarana-gum-guarana-344539#2>

[59] Committee on Herbal Medicinal Products. (2012). Community herbal monograph on *Paullinia cupana* Kunth ex H.B.K. var. *Sorbilis* (Mart.) Ducke, semen.

[60] Monografía de Arándano rojo. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2023 [citado el 01 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/arandano-rojo.html>

[61] Shamilov, A. A., Bubenchikova, V. N., Chemikov, M. V., Pozdnyakov, D. I., & Garsiya, E. R. (2020). *Vaccinium vitis-idaea* L.: Chemical contents, pharmacological activities. *Pharmaceutical Sciences*, 26(4), 344-362.

[62] Monografía de Maca. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2023 [citado el 23 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/maca.html>

[63] Maca. [Internet]. Drugs.com 2023 [citado el 23 de febrero del 2023] Disponible en: <https://www.drugs.com/npc/maca.html>

[64] Paredes, F, Julitza L. 2018. IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE MACAMIDAS EN TRES VARIEDADES DE *Lepidium meyenii* (MACA). Tesis de grado. Universidad Católica de Santa María. Repositorio de tesis UCSM. <https://core.ac.uk/download/198121657.pdf>

[65] Monografía de Moringa. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2022 [citado el 28 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/moringa.html>

[66] José Hernández Rodríguez & Ileydis Iglesias Marichal. (2021). *Moringa oleifera*: un producto natural con posibilidades para ser usado en pacientes con diabetes mellitus. DOAJ: Directory of Open Access Journals - DOAJ. <https://doaj.org/article/e83c96861e0d4d6384bf374f60e25232>

[67] Fungtammasan, S., & Phupong, V. (2021). The effect of *Moringa oleifera* capsule in increasing breastmilk volume in early postpartum patients: A double-blind, randomized controlled trial. *PloS one*, 16(4), e0248950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248950>

[68] Kou, X., Li, B., Olayanju, J. B., Drake, J. M., & Chen, N. (2018). Nutraceutical or Pharmacological Potential of *Moringa oleifera* Lam. *Nutrients*, 10(3), 343. <https://doi.org/10.3390/nu10030343>

[69] Monografía de Rábano negro. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2023 [citado el 28 de enero del 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/rabano-negro.html>

- [70] Vargas, R., Perez, R. M., Perez, S., Zavala, M. A., & Perez, C. (1999). Antiurolihiatic activity of *Raphanus sativus* aqueous extract on rats. *Journal of ethnopharmacology*, 68(1-3), 335–338. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00105-1](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00105-1)
- [71] Lugasi, A., Blázovics, A., Hagymási, K., Kocsis, I., & Kéry, A. (2005). Antioxidant effect of squeezed juice from black radish (*Raphanus sativus* L. var *niger*) in alimentary hyperlipidaemia in rats. *Phytotherapy research : PTR*, 19(7), 587–591. <https://doi.org/10.1002/ptr.1655>
- [72] American Herbal Pharmacoeia and Therapeutic Compendium. (Diciembre 1999). Willow Bark, Analytical, Quality Control and Therapeutic Monograph. <https://herbal-ahp.com/collections/frontpage/products/willow-bark>
- [73] Andrea H. Zengion, Eric Yarnell. (2011). 20 - Herbal and Nutritional Supplements for Painful Conditions. *Pain Procedures in Clinical Practice (Third Edition)*. 187-204. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3779-8.10020-X>
- [74] Willow bark. [Internet]. Drugs.com. [citado el 01 de agosto del 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/npc/willow-bark.html>
- [75] *Salix alba* L. [Internet]. Herbari Virtual del Mediterrani Occidental. [citado el 01 de agosto del 2022]. Disponible en: <http://herbarivirtual.uib.es/es/general/2172/especie/salix-alba-l>
- [76] World Health Organization (1999). *Fructus Schisandrae*. En World Health Organization (Ed.), WHO monographs on selected medicinal plants. (Vol 4, pp 309-322)
- [77] Ramírez-Concepción, H. R., Castro-Velasco, L. N., & Martínez-Santiago, E. (2016). Efectos Terapéuticos del Ajo (*Allium Sativum*). *Salud y Administración*, 3 (8). 39-47.
- [78] World Health Organization. (1999). *Bulbus Allii Cepae*, WHO monographs on selected medicinal plants (pp. 16-32)
- [79] Shang, A., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Mavumengwana, V., & Li, H. B. (2019). Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods (Basel, Switzerland)*, 8(7), 246. <https://doi.org/10.3390/foods8070246>
- [80] Gyawali, D., Vohra, R., Orme-Johnson, D., Ramaratnam, S., & Schneider, R. H. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis of Ayurvedic Herbal Preparations for Hypercholesterolemia. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(6), 546. <https://doi.org/10.3390/medicina57060546>.

- [81] Sun, Y. E., Wang, W., & Qin, J. (2018). Anti-hyperlipidemia of garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein: A meta-analysis. *Medicine*, 97(18), e0255. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010255>
- [82] Zadhoush, R., Alavi-Naeini, A., Feizi, A., Naghshineh, E., & Ghazvini, M. R. (2021). The effect of garlic (*Allium sativum*) supplementation on the lipid parameters and blood pressure levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Phytotherapy research : PTR*, 35(11), 6335–6342. <https://doi.org/10.1002/ptr.7282>
- [83] Ashraf, R., Sarwar, M., Kamil, N., Wahid, S., & Qureshi, A. (2022). Analysis of dose and duration dependent effects of *Allium sativum* Linn and other hypocholesterolemic agents exhibited on dyslipidemia in patients with essential hypertension. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 35(3), 777–784.
- [84] Xiong, X. J., Wang, P. Q., Li, S. J., Li, X. K., Zhang, Y. Q., & Wang, J. (2015). Garlic for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 22(3), 352–361. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.12.013>
- [85] Ried K. (2016). Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. *The Journal of nutrition*, 146(2), 389S–396S. <https://doi.org/10.3945/jn.114.202192>
- [86] Wlosinska, M., Nilsson, A. C., Hlebowicz, J., Hauggaard, A., Kjellin, M., Fakhro, M., & Lindstedt, S. (2020). The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process - a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02932-5>
- [87] Zadhoush, R., Alavi-Naeini, A., Feizi, A., Naghshineh, E., & Ghazvini, M. R. (2021). The effect of garlic (*Allium sativum*) supplementation on the lipid parameters and blood pressure levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Phytotherapy research : PTR*, 35(11), 6335–6342. <https://doi.org/10.1002/ptr.7282>
- [88] Nouruzi, S., Vasheghani Farahani, A., Rezaeizadeh, H., Ghafouri, P., Ghorashi, S. M., & Omid, N. (2022). Platelet Aggregation Inhibition: An Evidence-Based Systematic Review on the Role of Herbs for Primary Prevention Based on Randomized Controlled Trials. *Iranian journal of medical sciences*, 47(6), 505–516. <https://doi.org/10.30476/IJMS.2021.91328.2247>

- [89] Wojcikowski, K., Myers, S., & Brooks, L. (2007). Effects of garlic oil on platelet aggregation: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Platelets*, 18(1), 29–34. <https://doi.org/10.1080/09537100600800636>
- [90] Zardast, M., Namakin, K., Esmaelian Kaho, J., & Hashemi, S. S. (2016). Assessment of antibacterial effect of garlic in patients infected with *Helicobacter pylori* using urease breath test. *Avicenna journal of phytomedicine*, 6(5), 495–501.
- [91] Wang, Y., Wu, Y., Fu, P., Zhou, H., Guo, X., Zhu, C., Tu, Y., Wang, J., Li, H., & Chen, Z. (2022). Effect of garlic essential oil in 97 patients hospitalized with covid-19: A multi-center experience. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 35(4), 1077–1082.
- [92] Ried K. (2016). Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. *The Journal of nutrition*, 146(2), 389S–396S. <https://doi.org/10.3945/jn.114.202192>
- [93] Wang, Y., Huang, P., Wu, Y., Liu, D., Ji, M., Li, H., & Wang, Y. (2022). Association and mechanism of garlic consumption with gastrointestinal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Oncology letters*, 23(4), 125. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13245>
- [94] Qavami, N., NAGHDI, B. H., Labbafi, M. R., & Mehrafarin, A. (2013). A review on pharmacological, cultivation and biotechnology aspects of milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.).
- [95] de Avelar, C. R., Pereira, E. M., de Farias Costa, P. R., de Jesus, R. P., & de Oliveira, L. P. M. (2017). Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. *World journal of gastroenterology*, 23(27), 5004–5017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>
- [96] Jacobs, B. P., Dennehy, C., Ramirez, G., Sapp, J., & Lawrence, V. A. (2002). Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*, 113(6), 506–515. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01244-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01244-5).
- [97] Tao, L., Qu, X., Zhang, Y., Song, Y., & Zhang, S. X. (2019). Prophylactic Therapy of Silymarin (Milk Thistle) on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2019, 3192351. <https://doi.org/10.1155/2019/3192351>

- [98] Moezian, G. S. A., Javadinia, S. A., Sales, S. S., Fanipakdel, A., Elyasi, S., & Karimi, G. (2022). Oral silymarin formulation efficacy in management of AC-T protocol induced hepatotoxicity in breast cancer patients: A randomized, triple blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 28(4), 827–835. <https://doi.org/10.1177/10781552211006182>
- [99] Navarro, V. J., Belle, S. H., D'Amato, M., Adfhal, N., Brunt, E. M., Fried, M. W., Reddy, K. R., Wahed, A. S., Harrison, S., & Silymarin in NASH and C Hepatitis (SynCH) Study Group (2019). Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PloS one*, 14(9), e0221683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221683>
- [100] Ahmed, S., Ullah, N., Parveen, S., Javed, I., Jalil, N. A. C., Murtey, M. D., Sheikh, I. S., Khan, S., Ojha, S. C., & Chen, K. (2022). Effect of Silymarin as an Adjunct Therapy in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Hepatitis C Patients: A Miniature Clinical Trial. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 9199190. <https://doi.org/10.1155/2022/9199190>
- [101] Gu, J., Tang, S. J., Tan, S. Y., Wu, Q., Zhang, X., Liu, C. X., Gao, X. S., Yuan, B. D., Han, L. J., Gao, A. P., Wu, M. Y., Huang, L. H., Ma, J., & Xiao, H. P. (2015). An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(3), 4320–4327.
- [102] Wah Kheong, C., Nik Mustapha, N. R., & Mahadeva, S. (2017). A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 15(12), 1940–1949.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.016>
- [103] Ebrahimpour-Koujan, S., Gargari, B. P., Mobasseri, M., Valizadeh, H., & Asghari-Jafarabadi, M. (2018). Lower glycemic indices and lipid profile among type 2 diabetes mellitus patients who received novel dose of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplement: A Triple-blinded randomized controlled clinical trial. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 44, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.050>

- [104] Hussain S. A. (2007). Silymarin as an adjunct to glibenclamide therapy improves long-term and postprandial glycemic control and body mass index in type 2 diabetes. *Journal of medicinal food*, 10(3), 543–547. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.089>
- [105] Huseini, H. F., Larijani, B., Heshmat, R., Fakhrzadeh, H., Radjabipour, B., Toliat, T., & Raza, M. (2006). The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phytotherapy research : PTR*, 20(12), 1036–1039. <https://doi.org/10.1002/ptr.1988>
- [106] Ghiasian, M., Nafisi, H., Ranjbar, A., Mohammadi, Y., & Ataei, S. (2021). Antioxidative effects of silymarin on the reduction of liver complications of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A clinical trial study. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 35(8), e22800. <https://doi.org/10.1002/jbt.22800>
- [107] Ebrahimpour Koujan, S., Gargari, B. P., Mobasser, M., Valizadeh, H., & Asghari-Jafarabadi, M. (2015). Effects of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplementation on antioxidant status and hs-CRP in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 22(2), 290–296. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.12.010>
- [108] Fallahzadeh, M. K., Dormanesh, B., Sagheb, M. M., Roozbeh, J., Vessal, G., Pakfetrat, M., Daneshbod, Y., Kamali-Sarvestani, E., & Lankarani, K. B. (2012). Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 60(6), 896–903. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.005>
- [109] Shahbazi, F., Sadighi, S., Dashti-Khavidaki, S., Shahi, F., Mirzania, M., Abdollahi, A., & Ghahremani, M. H. (2015). Effect of Silymarin Administration on Cisplatin Nephrotoxicity: Report from A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytotherapy research : PTR*, 29(7), 1046–1053. <https://doi.org/10.1002/ptr.5345>
- [110] Hussain, S. A., Jassim, N. A., Numan, I. T., Al-Khalifa, I. I., & Abdullah, T. A. (2009). Anti-inflammatory activity of silymarin in patients with knee osteoarthritis. A comparative study with piroxicam and meloxicam. *Saudi medical journal*, 30(1), 98–103.

- [111] Hussain, S. A., Mortada, A. H., Jasim, N. A., & Gorial, F. I. (2016). Silibinin Improves the Effects of Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Pilot Clinical Study. *Oman medical journal*, 31(4), 263–269. <https://doi.org/10.5001/omj.2016.52>.
- [112] Malaník, M., Tremel, J., Rjašková, V., Tížková, K., Kaucká, P., Kokoška, L., Kubatka, P., & Šmejkal, K. (2019). *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq.: Phytochemistry and Pharmacological Activity. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(12), 2288. <https://doi.org/10.3390/molecules24122288>
- [113] Mesa, M, D. Ramirez-Tortosa, M, C. (2000). Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los cucuminoides / Pharmacological and nutritional effects of *Curcuma longa* L. extracts and curcuminoids. *Ars Pharm*, 41(3), 307-321. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-23480>
- [114] Zeng, L., Yu, G., Hao, W., Yang, K., & Chen, H. (2021). The efficacy and safety of *Curcuma longa* extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Bioscience reports*, 41(6), BSR20210817. <https://doi.org/10.1042/BSR20210817>
- [115] Dai, W., Yan, W., Leng, X., Chen, J., Hu, X., & Ao, Y. (2021). Effectiveness of *Curcuma longa* extract versus placebo for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy research : PTR*, 35(11), 5921–5935. <https://doi.org/10.1002/ptr.7204>
- [116] Hsiao, A. F., Lien, Y. C., Tzeng, I. S., Liu, C. T., Chou, S. H., & Horng, Y. S. (2021). The efficacy of high- and low-dose curcumin in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*, 63, 102775. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102775>
- [117] Zeng, L., Yang, T., Yang, K., Yu, G., Li, J., Xiang, W., & Chen, H. (2022). Efficacy and Safety of Curcumin and *Curcuma longa* Extract in the Treatment of Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Frontiers in immunology*, 13, 891822. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.891822>
- [118] Daily, J. W., Yang, M., & Park, S. (2016). Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of medicinal food*, 19(8), 717–729. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3705>

- [119] Singhal, S., Hasan, N., Nirmal, K., Chawla, R., Chawla, S., Kalra, B. S., & Dhal, A. (2021). Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol. *Trials*, 22(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05053-7>
- [120] Valizadeh, H., Abdolmohammadi-Vahid, S., Danshina, S., Ziya Gencer, M., Ammari, A., Sadeghi, A., Roshangar, L., Aslani, S., Esmaeilzadeh, A., Ghaebi, M., Valizadeh, S., & Ahmadi, M. (2020). Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *International immunopharmacology*, 89(Pt B), 107088. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107088>
- [121] Uchio, R., Kawasaki, K., Okuda-Hanafusa, C., Saji, R., Muroyama, K., Murosaki, S., Yamamoto, Y., & Hirose, Y. (2021). Curcuma longa extract improves serum inflammatory markers and mental health in healthy participants who are overweight: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition journal*, 20(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00748-8>
- [122] Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 82, 578–582. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.037>
- [123] Faria, F. R., Gomes, A. C., Antunes, A., Rezende, K. R., Pimentel, G. D., Oliveira, C. L. P., Antunes, B. M., Lira, F. S., Aoki, M. S., & Mota, J. F. (2020). Effects of turmeric extract supplementation on inflammation and muscle damage after a half-marathon race: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European journal of applied physiology*, 120(7), 1531–1540. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04385-7>
- [124] Tsai, I. C., Hsu, C. W., Chang, C. H., Tseng, P. T., & Chang, K. V. (2021). The Effect of Curcumin Differs on Individual Cognitive Domains across Different Patient Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(12), 1235. <https://doi.org/10.3390/ph14121235>
- [125] Fusar-Poli, L., Voza, L., Gabbiadini, A., Vanella, A., Concas, I., Tinacci, S., Petralia, A., Signorelli, M. S., & Aguglia, E. (2020). Curcumin for depression: a meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(15), 2643–2653. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653260>

- [126] Simental-Mendía, L. E., Pirro, M., Gotto, A. M., Jr, Banach, M., Atkin, S. L., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Lipid-modifying activity of curcuminoids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(7), 1178–1187. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1396201>
- [127] Yuan, F., Dong, H., Gong, J., Wang, D., Hu, M., Huang, W., Fang, K., Qin, X., Qiu, X., Yang, X., & Lu, F. (2019). A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Effects of Turmeric and Curcuminoids on Blood Lipids in Adults with Metabolic Diseases. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(5), 791–802. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz021>
- [128] Qin, S., Huang, L., Gong, J., Shen, S., Huang, J., Ren, H., & Hu, H. (2017). Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition journal*, 16(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0293-y>
- [129] Adab, Z., Eghtesadi, S., Vafa, M. R., Heydari, I., Shojaii, A., Haqqani, H., Arablou, T., & Eghtesadi, M. (2019). Effect of turmeric on glycemic status, lipid profile, hs-CRP, and total antioxidant capacity in hyperlipidemic type 2 diabetes mellitus patients. *Phytotherapy research : PTR*, 33(4), 1173–1181. <https://doi.org/10.1002/ptr.6312>
- [130] Tian, J., Feng, B., & Tian, Z. (2022). The Effect of Curcumin on Lipid Profile and Glycemic Status of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 8278744. <https://doi.org/10.1155/2022/8278744>
- [131] Marton, L. T., Pescinini-E-Salzedas, L. M., Camargo, M. E. C., Barbalho, S. M., Haber, J. F. D. S., Sinatora, R. V., Detregiachi, C. R. P., Girio, R. J. S., Buchaim, D. V., & Cincotto Dos Santos Bueno, P. (2021). The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Frontiers in endocrinology*, 12, 669448. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.669448>
- [132] Mahdavi, A., Moradi, S., Askari, G., Iraj, B., Sathyapalan, T., Guest, P. C., Bagherniya, M., & Sahebkar, A. (2021). Effect of Curcumin on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Advances in experimental medicine and biology*, 1291, 139–149. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6_8

- [133] Altobelli, E., Angeletti, P. M., Marziliano, C., Mastrodomenico, M., Giuliani, A. R., & Petrocelli, R. (2021). Potential Therapeutic Effects of Curcumin on Glycemic and Lipid Profile in Uncomplicated Type 2 Diabetes-A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 13(2), 404. <https://doi.org/10.3390/nu13020404>
- [134] Jie, Z., Chao, M., Jun, A., Wei, S., & LiFeng, M. (2021). Effect of Curcumin on Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 6109406. <https://doi.org/10.1155/2021/6109406>
- [135] Bagherniya, M., Soleimani, D., Rouhani, M. H., Askari, G., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2021). The Use of Curcumin for the Treatment of Renal Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Advances in experimental medicine and biology*, 1291, 327–343. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6_19
- [136] Vaughn, A. R., Branum, A., & Sivamani, R. K. (2016). Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Phytotherapy research : PTR*, 30(8), 1243–1264. <https://doi.org/10.1002/ptr.5640>
- [137] Ngu, M. H., Norhayati, M. N., Rosnani, Z., & Zulkifli, M. M. (2022). Curcumin as adjuvant treatment in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD) disease: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*, 68, 102843. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102843>
- [138] Yang, K., Chen, J., Zhang, T., Yuan, X., Ge, A., Wang, S., Xu, H., Zeng, L., & Ge, J. (2022). Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 13, 949746. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.949746>
- [139] Hellmann, P. H., Bagger, J. I., Carlander, K. R., Forman, J., Chabanova, E., Svenningsen, J. S., Holst, J. J., Gillum, M. P., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2022). The effect of curcumin on hepatic fat content in individuals with obesity. *Diabetes, obesity & metabolism*, 24(11), 2192–2202. <https://doi.org/10.1111/dom.14804>
- [140] Báez, G., Vargas, C., Arancibia, M., Papuzinski, C., & Franco, J. V. (2023). Non-Chinese herbal medicines for functional dyspepsia. *The Cochrane library*, 2023(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013323.pub2>

- [141] Panahi, Y., Karbasi, A., Valizadegan, G., Ostadzadeh, N., Soflaei, S. S., Jamialahmadi, T., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2021). Effect of Curcumin on Severity of Functional Dyspepsia: a Triple Blinded Clinical Trial. *Advances in experimental medicine and biology*, 1308, 119–126. https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5_10
- [142] Vadhan-Raj, S., Weber, D. M., Wang, M., Giralt, S. A., Thomas, S. K., Alexanian, R., Zhou, X., Patel, P., Bueso-Ramos, C. E., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Curcumin Downregulates NF- κ B and Related Genes in Patients with Multiple Myeloma: Results of a Phase I/II Study. *Blood*, 110(11), 1177-1177. <https://doi.org/10.1182/blood.v110.11.1177.1177>
- [143] Choi, Y. H., Han, D. H., Kim, S. W., Kim, M. J., Sung, H. H., Jeon, H. G., Jeong, B. C., Seo, S. I., Jeon, S. S., Lee, H. M., & Choi, H. Y. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation. *The Prostate*, 79(6), 614–621. <https://doi.org/10.1002/pros.23766>
- [144] Monografía de Esquisandra [Internet]. *Fitoterapia, Vademécum de Prescripción*. [citado el 29 de agosto del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/esquisandra.html>
- [145] World Health Organization (1999). *Fructus Schisandrae*. En World Health Organization (Ed.), *WHO monographs on selected medicinal plants*. (Vol 3, pp 296-313)
- [146] Carretero Accame, M., (2011). *Schizandra chinensis*, una planta adaptógena (II). *Panorama actual del medicamento*, volumen (35) 343, 472-476.
- [147] Panossian, A., & Wikman, G. (2008). Pharmacology of *Schisandra chinensis* Bail.: An overview of Russian research and uses in medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 118(2), 183–212. doi:10.1016/j.jep.2008.04.020
- [148] Cho, Y. H., Lee, S. Y., Lee, C. H., Park, J. H., & So, Y. S. (2021). Effect of *Schisandra chinensis* Baillon extracts and regular low-intensity exercise on muscle strength and mass in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 113(6), 1440–1446. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa447>
- [149] Park, J., Han, S., & Park, H. (2020). Effect of *Schisandra Chinensis* Extract Supplementation on Quadriceps Muscle Strength and Fatigue in Adult Women: A

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2475. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072475>

[150] Park, J. Y., & Kim, K. H. (2016). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *Schisandra chinensis* for menopausal symptoms. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 19(6), 574–580. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1238453>

[151] Mulia, K., Krisanti, E., Maulana, T., & Dianursanti, D. (2015). Selective Polarity-guided Extraction and Purification of Acetogenins in *Annona muricata* L. Leaves. *International Journal of Technology*, 6(7), 1221. <https://doi.org/10.14716/ijtech.v6i7.1983>

[152] Graviola - *Annona muricata*. [Internet]. Rain-Tree Publishers. 2004 [citado el 26 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://rain-tree.com/graviola.htm>

[153] Indrawati, L., Ascobat, P., Bela, B., Abdullah, M., & Surono, I. S. (2017). The effect of an *Annona muricata* leaf extract on nutritional status and cytotoxicity in colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 26(4), 606–612. <https://doi.org/10.6133/apjcn.062016.02>

[154] Arroyo, Jorge, Martínez, Jaime, Ronceros, Gerardo, Palomino, Robert, Villarreal, Aníbal, Bonilla, Pablo, Palomino, Christian, & Quino, Mariano. (2009). Efecto hipoglicémico coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamida. *Anales de la Facultad de Medicina*, 70(3), 163-167. Recuperado en 18 de noviembre de 2022, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832009000300002&lng=es&tlng=es..

[155] Schimpl, F. C., da Silva, J. F., Gonçalves, J. F., & Mazzafera, P. (2013). Guarana: revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. *Journal of ethnopharmacology*, 150(1), 14–31. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.023>

[156] Hack, B., Penna, E. M., Talik, T., Chandrashekhar, R., & Millard-Stafford, M. (2023). Effect of Guarana (*Paullinia cupana*) on Cognitive Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(2), 434. <https://doi.org/10.3390/nu15020434>

[157] de Araujo, D. P., Pereira, P. T. V. T., Fontes, A. J. C., Marques, K. D. S., de Moraes, É. B., Guerra, R. N. M., & Garcia, J. B. S. (2021). The use of guarana (*Paullinia cupana*) as a dietary supplement for fatigue in cancer patients: a systematic review with a meta-analysis.

Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 29(12), 7171–7182. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06242-5>

[158] Gurney, T., Bradley, N., Izquierdo, D., & Ronca, F. (2022). Cognitive Effects of Guarana Supplementation with Maximal Intensity Cycling. *The British journal of nutrition*, 1–21. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0007114522002859>

[159] Silvestrini, G. I., Marino, F., & Cosentino, M. (2013). Effects of a commercial product containing guaraná on psychological well-being, anxiety and mood: a single-blind, placebo-controlled study in healthy subjects. *Journal of negative results in biomedicine*, 12, 9. <https://doi.org/10.1186/1477-5751-12-9>

[160] Galduróz, J. C., & Carlini, E. A. (1996). The effects of long-term administration of guarana on the cognition of normal, elderly volunteers. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 114(1), 1073–1078. <https://doi.org/10.1590/s1516-31801996000100003>

[161] Yonekura, L., Martins, C. A., Sampaio, G. R., Monteiro, M. P., César, L. A., Mito, B. M., Mori, C. S., Mendes, T. M., Ribeiro, M. L., Arçari, D. P., & Torres, E. A. (2016). Bioavailability of catechins from guaraná (*Paullinia cupana*) and its effect on antioxidant enzymes and other oxidative stress markers in healthy human subjects. *Food & function*, 7(7), 2970–2978. <https://doi.org/10.1039/c6fo00513f>

[162] Kowalska, K. (2021). Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) fruit as a source of bioactive compounds with health-promoting effects—A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5126.

[163] Pärnänen, P., Nikula-Ijäs, P., & Sorsa, T. (2019). Antimicrobial and Anti-inflammatory Lingonberry Mouthwash - A Clinical Pilot Study in the Oral Cavity. *Microorganisms*, 7(9), 331. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090331>

[164] Gonzales, Gustavo F, Villaorduña, Leonidas, Gasco, Manuel, Rubio, Julio, & Gonzales, Carla. (2014). Maca (*Lepidium meyenii* Walp), una revisión sobre sus propiedades biológicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 31(1), 100-110. Recuperado en 25 de febrero de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000100015&lng=es&tlng=es.

- [165] Lee, H. W., Lee, M. S., Qu, F., Lee, J. W., & Kim, E. (2022). Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) on semen quality parameters: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 934740. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.934740>
- [166] Shin, B. C., Lee, M. S., Yang, E. J., Lim, H. S., & Ernst, E. (2010). Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC complementary and alternative medicine*, 10, 44. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-44>
- [167] Dording, C. M., Fisher, L., Papakostas, G., Farabaugh, A., Sonawalla, S., Fava, M., & Mischoulon, D. (2008). A double-blind, randomized, pilot dose-finding study of maca root (*L. meyenii*) for the management of SSRI-induced sexual dysfunction. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14(3), 182–191. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00052.x>
- [168] Lee, M. S., Shin, B. C., Yang, E. J., Lim, H. J., & Ernst, E. (2011). Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: A systematic review. *Maturitas*, 70(3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.07.017>
- [169] Stojanovska, L., Law, C., Lai, B., Chung, T., Nelson, K., Day, S., Apostolopoulos, V., & Haines, C. (2015). Maca reduces blood pressure and depression, in a pilot study in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 18(1), 69–78. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929649>
- [170] Ronceros, Gerardo, Ramos, Willy, Garmendia, Fausto, Arroyo, Jorge, & Gutiérrez, Julio. (2005). Eficacia de la maca fresca (*Lepidium meyenii* walp) en el incremento del rendimiento físico de deportistas en altura. *Anales de la Facultad de Medicina*, 66(4), 269-273. Recuperado en 27 de febrero de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832005000400003&lng=es&tlng=es.
- [171] Stone, M., Ibarra, A., Roller, M., Zangara, A., & Stevenson, E. (2009). A pilot investigation into the effect of maca supplementation on physical activity and sexual desire in sportsmen. *Journal of ethnopharmacology*, 126(3), 574–576. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.012>
- [172] Olson, Mark E., & Fahey, Jed W.. (2011). *Moringa oleifera*: un árbol multiusos para las zonas tropicales secas. *Revista mexicana de biodiversidad*, 82(4), 1071-1082. Recuperado en 28 de octubre del 2022, de

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-34532011000400001&lng=es&tlng=es.

[173] Watanabe, S., Okoshi, H., Yamabe, S., & Shimada, M. (2021). *Moringa oleifera* Lam. in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(12), 3513. <https://doi.org/10.3390/molecules26123513>

[174] Nova, E., Redondo-Useros, N., Martínez-García, R. M., Gómez-Martínez, S., Díaz-Prieto, L. E., & Marcos, A. (2020). Potential of *Moringa oleifera* to Improve Glucose Control for the Prevention of Diabetes and Related Metabolic Alterations: A Systematic Review of Animal and Human Studies. *Nutrients*, 12(7), 2050. <https://doi.org/10.3390/nu12072050>

[175] King, J. S., Raguindin, P. N., & Dans, L. F. (2013). *Moringa oleifera* (malunggay) as a galactagogue for breastfeeding mothers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Philippine Journal of Pediatrics*, 61(2), 34-42

[176] Espinosa-Kuo, C. L. (2005). A randomized controlled trial on the use of malunggay (*Moringa oleifera*) for augmentation of the volume of breastmilk among mothers of term infants. *The Filipino Family Physician*, 43(1), 26-33

[177] Fungtammasan, S., & Phupong, V. (2021). The effect of *Moringa oleifera* capsule in increasing breastmilk volume in early postpartum patients: A double-blind, randomized controlled trial. *PloS one*, 16(4), e0248950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248950>

[178] Vásquez Giler, Y. A., Carrillo Farnés, O. V., Vidal Novoa, A., & Marrero González, D. (2021). *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae): evaluación nutricional y clínica en modelos animales y correspondencia con investigaciones en humanos. *QhaliKay. Revista de Ciencias de la Salud* ISSN: 2588-0608, 5(2), 57. <https://doi.org/10.33936/qkracs.v5i2.3495>

[179] Shija, A. E., Rumisha, S. F., Oriyo, N. M., Kilima, S. P., & Massaga, J. J. (2019). Effect of *Moringa Oleifera* leaf powder supplementation on reducing anemia in children below two years in Kisarawe District, Tanzania. *Food science & nutrition*, 7(8), 2584–2594. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1110>

[180] Castro-Torres, I. G., De la O-Arciniega, M., Gallegos-Estudillo, J., Naranjo-Rodríguez, E. B., & Domínguez-Ortíz, M. Á. (2014). *Raphanus sativus* L. var *niger* as a source of phytochemicals for the prevention of cholesterol gallstones. *Phytotherapy research : PTR*, 28(2), 167–171. <https://doi.org/10.1002/ptr.4964>

- [181] Shirani, M., Vasei, Z., Sedehi, M., Mohammadi, S., Bijad, E., Habtemariam, S., Rahimi–Madiseh, M., Lorigooini, Z. (2022). The effect of aqueous extract of black radish root on urine pH in stone-forming patients: A single blind clinical trial. *Future Natural Products*, 8(2), 30-34. doi: 10.34172/fnp.2022.07
- [182] Piątczak, E., Dybowska, M., Płuciennik, E., Kośła, K., Kolniak-Ostek, J., & Kalinowska-Lis, U. (2020). Identification and accumulation of phenolic compounds in the leaves and bark of *Salix alba* (L.) and their biological potential. *Biomolecules*, 10(10), 1391. <https://doi.org/10.3390/biom10101391>
- [183] Shara, M., & Stohs, S. J. (2015). Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytotherapy research*, 29(8), 1112–1116. <https://doi.org/10.1002/ptr.5377>
- [184] World Health Organization (1999). *Fructus Schisandrae*. In World Health Organization (Ed.), *WHO monographs on selected medicinal plants*. (Vol 4, pp 309-322)
- [185] Shang, A., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Mavumengwana, V., & Li, H. B. (2019). Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods* (Basel, Switzerland), 8(7), 246. <https://doi.org/10.3390/foods8070246>
- [186] Guo Y. (2014). Experimental study on the optimization of extraction process of garlic oil and its antibacterial effects. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM*, 11(2), 411–414. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v11i2.27>
- [187] Viswanathan, V., Phadatare, A. G., & Mukne, A. (2014). Antimycobacterial and Antibacterial Activity of *Allium sativum* Bulbs. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 76(3), 256–261.
- [188] Li, W. R., Shi, Q. S., Dai, H. Q., Liang, Q., Xie, X. B., Huang, X. M., Zhao, G. Z., & Zhang, L. X. (2016). Antifungal activity, kinetics and molecular mechanism of action of garlic oil against *Candida albicans*. *Scientific reports*, 6, 22805. <https://doi.org/10.1038/srep22805>
- [189] Anthony, J. P., Fyfe, L., & Smith, H. (2005). Plant active components - a resource for antiparasitic agents?. *Trends in parasitology*, 21(10), 462–468. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2005.08.004>
- [190] Rouf, R., Uddin, S. J., Sarker, D. K., Islam, M. T., Ali, E. S., Shilpi, J. A., Nahar, L., Tiralongo, E., & Sarker, S. D. (2020). Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its

organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends in food science & technology*, 104, 219–234. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.08.006>

[191] Ramírez-Concepción, H. R., Castro-Velasco, L. N., & Martínez-Santiago, E. (2016). Efectos Terapéuticos del Ajo (*Allium Sativum*). *Salud y Administración*, 3 (8). 39-47.

[192] Hoffmann, A. (2016). Ajo. En Ediciones Fundación Claudio Gay (Ed.), *Plantas medicinales de uso común en Chile*. (pp. 41-44).

[193] Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I., Flores-Gutiérrez, E. O., Reyes-Grajeda, J. P., Carrera-Quintanar, L., & Ortuño-Sahagún, D. (2015). Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *Journal of immunology research*, 2015, 401630. <https://doi.org/10.1155/2015/401630>

[194] Chandrashekar PM, Prashanth KV, Venkatesh YP. Isolation, structural elucidation and immunomodulatory activity of fructans from aged garlic extract. *Phytochemistry*. 2011 Feb;72(2-3):255-264. DOI: 10.1016/j.phytochem.2010.11.015. PMID: 21168173

[195] Tsubura, A., Lai, Y. C., Kuwata, M., Uehara, N., & Yoshizawa, K. (2011). Anticancer effects of garlic and garlic-derived compounds for breast cancer control. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 11(3), 249–253. <https://doi.org/10.2174/187152011795347441>

[196] Mondal, A., Banerjee, S., Bose, S., Mazumder, S., Haber, R. A., Farzaei, M. H., & Bishayee, A. (2022). Garlic constituents for cancer prevention and therapy: From phytochemistry to novel formulations. *Pharmacological research*, 175, 105837. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105837>

[197] Luo, J. F., Dong, Y., Chen, J. Y., & Lu, J. H. (2021). The effect and underlying mechanisms of garlic extract against cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental animal studies. *Journal of ethnopharmacology*, 280, 114423. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114423>

[198] El-Saber Batiha, G., Magdy Beshbishy, A., G Wasef, L., Elewa, Y. H. A., A Al-Sagan, A., Abd El-Hack, M. E., Taha, A. E., M Abd-Elhakim, Y., & Prasad Devkota, H. (2020). Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrients*, 12(3), 872. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>

- [199] Aprioku, J. S., & Amah-Tariah, F. S. (2017). Garlic (*Allium sativum* L.) Protects Hepatic and Renal Toxicity of Alloxan in Rats. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 17(6), 1–7. <https://doi.org/10.9734/JPRI/2017/34909>
- [200] Kim, M., Yang, S. G., Kim, J. M., Lee, J. W., Kim, Y. S., & Lee, J. I. (2012). Silymarin suppresses hepatic stellate cell activation in a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis: analysis of isolated hepatic stellate cells. *International journal of molecular medicine*, 30(3), 473–479. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1029>
- [201] Tsai, J. H., Liu, J. Y., Wu, T. T., Ho, P. C., Huang, C. Y., Shyu, J. C., Hsieh, Y. S., Tsai, C. C., & Liu, Y. C. (2008). Effects of silymarin on the resolution of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Journal of viral hepatitis*, 15(7), 508–514. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.00971.x>
- [202] Papackova, Z., Heczko, M., Dankova, H., Sticova, E., Lodererova, A., Bartonova, L., Poruba, M., & Cahova, M. (2018). Silymarin prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *PloS one*, 13(1), e0191353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191353>
- [203] Yao, J., Zhi, M., & Minhu, C. (2011). Effect of silybin on high-fat-induced fatty liver in rats. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 44(7), 652–659. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500083>
- [204] Trappoliere, M., Caligiuri, A., Schmid, M., Bertolani, C., Failli, P., Vizzutti, F., Novo, E., di Manzano, C., Marra, F., Loguercio, C., & Pinzani, M. (2009). Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *Journal of hepatology*, 50(6), 1102–1111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.02.023>
- [205] Soto, C. P., Perez, B. L., Favari, L. P., & Reyes, J. L. (1998). Prevention of Alloxan-Induced Diabetes Mellitus in the Rat by Silymarin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 119(2), 125–129. [doi:10.1016/s0742-8413\(97\)00198-9](https://doi.org/10.1016/s0742-8413(97)00198-9)
- [206] Škottová, N., Krečman, V., & Šimánek, V. (1999). Activities of silymarin and its flavonolignans upon low density lipoprotein oxidizability in vitro. *Phytotherapy Research*, 13(6), 535–537. [doi:10.1002/\(sici\)1099-1573\(199909\)13:6<535::aid-ptr526>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(199909)13:6<535::aid-ptr526>3.0.co;2-w)
- [207] Faixová, D., Ratvaj, M., Maruščáková, I. C., Hrkčková, G., Karaffová, V., Faixová, Z., & Mudroňová, D. (2023). Silybin Showed Higher Cytotoxic, Antiproliferative, and Anti-

Inflammatory Activities in the CaCo Cancer Cell Line while Retaining Viability and Proliferation in Normal Intestinal IPEC-1 Cells. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(2), 492. <https://doi.org/10.3390/life13020492>

[208] Mombeini, M., Saki, G., Khorsandi, L., & Bavarsad, N. (2018). Effects of Silymarin-Loaded Nanoparticles on HT-29 Human Colon Cancer Cells. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 54(1), 1. <https://doi.org/10.3390/medicina54010001>

[209] Yu, H. C., Chen, L. J., Cheng, K. C., Li, Y. X., Yeh, C. H., & Cheng, J. T. (2012). Silymarin inhibits cervical cancer cell through an increase of phosphatase and tensin homolog. *Phytotherapy research : PTR*, 26(5), 709–715. <https://doi.org/10.1002/ptr.3618>

[210] Won, D. H., Kim, L. H., Jang, B., Yang, I. H., Kwon, H. J., Jin, B., Oh, S. H., Kang, J. H., Hong, S. D., Shin, J. A., & Cho, S. D. (2018). In vitro and in vivo anti-cancer activity of silymarin on oral cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 40(5), 1010428318776170. <https://doi.org/10.1177/1010428318776170>

[211] Patel, P., Raval, M., Manvar, A., Airao, V., Bhatt, V., & Shah, P. (2022). Lung cancer targeting efficiency of Silibinin loaded Poly Caprolactone /Pluronic F68 Inhalable nanoparticles: In vitro and In vivo study. *PloS one*, 17(5), e0267257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267257>

[212] Nambiar, D., Prajapati, V., Agarwal, R., & Singh, R. P. (2013). In vitro and in vivo anticancer efficacy of silibinin against human pancreatic cancer BxPC-3 and PANC-1 cells. *Cancer letters*, 334(1), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.09.004>

[213] Ramakrishnan, G., Lo Muzio, L., Elinos-Báez, C. M., Jagan, S., Augustine, T. A., Kamaraj, S., Anandakumar, P., & Devaki, T. (2009). Silymarin inhibited proliferation and induced apoptosis in hepatic cancer cells. *Cell proliferation*, 42(2), 229–240. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2008.00581.x>

[214] Yassin, N. Y. S., AbouZid, S. F., El-Kalaawy, A. M., Ali, T. M., Almeahmadi, M. M., & Ahmed, O. M. (2022). Silybum marianum total extract, silymarin and silibinin abate hepatocarcinogenesis and hepatocellular carcinoma growth via modulation of the HGF/c-Met, Wnt/ β -catenin, and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 145, 112409. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112409>

- [215] Si, L., Fu, J., Liu, W., Hayashi, T., Nie, Y., Mizuno, K., Hattori, S., Fujisaki, H., Onodera, S., & Ikejima, T. (2020). Silibinin inhibits migration and invasion of breast cancer MDA-MB-231 cells through induction of mitochondrial fusion. *Molecular and cellular biochemistry*, 463(1-2), 189–201. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03640-6>
- [216] Kacar, S., Bektur Aykanat, N. E. y Sahinturk, V. (2020). La silimarina inhibió las células DU145 activando la proteína SLIT2 y suprimiendo la expresión de CXCR4. *Oncología médica* (Northwood, Londres, Inglaterra), 37(3), 18. <https://doi.org/10.1007/s12032-020-1343-4>
- [217] León Fernández, Angelica M, Tupia Céspedes, Lourdes L, Turriate Montaldo, Yessica, Maraví Rengifo, Julio E, Barrientos Herrera, Alejandro J, Urbano Farje, Orlando J, & Salazar Granara, Alberto A. (2014). Evaluación de la actividad analgésica central de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq. (chuchuhuasi). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 19(4), 349-360. Recuperado en 19 de enero de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962014000400007&lng=es&tlng=es.
- [218] Elmer, L. C., Henry, M. S., Alexander, M. V., Karola, M. C., María, M. R., Zaida, L. C., ... & Alberto, S. G. (2019). Anti-Inflammatory and neurobehavioral effects of the leaves from *Maytenus macrocarpa* (Ruiz and Pavon) briquet in mice. *Pharmacognosy Journal*, 11(1).
- [219] Velazco-Curay, G., Loja-Herrera, B., Alvarado-Yarasca, A., Castañeda-Castañeda, B., Salazar-Granara, A., Robles-Pizarro, V., ... & Santa Cruz-Contreras, C. (2014). Efecto antinociceptivo del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq. "chuchuhuasi" mediante la prueba de contorsiones abdominales en ratones. *Horizonte Médico*, 14(1), 6-10.
- [220] Uscamaita, A. A., Palomares, F. C., Ramírez, A. A., Liñán, M. C., Castro, C. H., Morales, J. M., ... & Granara, A. S. (2013). Acción del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz. Pav.) Briq. "chuchuhuasi" sobre la motilidad intestinal. *Horizonte Médico* (Lima), 13(2), 6-11.
- [221] Lucia, T. C. A., Jesus, H. R. J., Carolina, Z. Z., Carlos, P. M., & Alberto, S. G. (2018). Antidepressant and Antipsychotic-like Activity of the Ethanolic Extract of the Leaves of *Maytenus macrocarpa*. *Pharmacognosy Journal*, 10(6s).

- [222] Santoyo, C. Z., Espinoza, L. K., Puente, R. Z., Sánchez, J. Z., Quispe, N. Z., Medina, J. P., & Granara, A. A. S. (2015). Antipsychotic and behavior effect of the ethanolic extract from the bark of *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq.in mice. *Pharmacognosy Communications*, 5(4), 244-249. <https://doi.org/10.5530/pc.2015.4.5>
- [223] Davis, J. M., Murphy, E. A., Carmichael, M. D., Zielinski, M. R., Groschwitz, C. M., Brown, A. S., Gangemi, J. D., Ghaffar, A., & Mayer, E. P. (2007). Curcumin effects on inflammation and performance recovery following eccentric exercise-induced muscle damage. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 292(6), R2168–R2173. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00858.2006>
- [224] Barcelos, K. A., Mendonça, C. R., Noll, M., Botelho, A. F., Francischini, C. R. D., & Silva, M. A. M. (2022). Antitumor Properties of Curcumin in Breast Cancer Based on Preclinical Studies: A Systematic Review. *Cancers*, 14(9), 2165. <https://doi.org/10.3390/cancers14092165>
- [225] Gurer, H. G., Gursoy, O. O., Eren, C. Y., & Sezer, C. V. (2022). Antitumor Effects of Turmeric on OVCAR-3 Ovarian Cancer Cell Lines. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 22(16), 2896–2901. <https://doi.org/10.2174/1871520622666220426103332>
- [226] Yallapu, M. M., Ebeling, M. C., Khan, S., Sundram, V., Chauhan, N., Gupta, B. K., Puumala, S. E., Jaggi, M., & Chauhan, S. C. (2013). Novel curcumin-loaded magnetic nanoparticles for pancreatic cancer treatment. *Molecular cancer therapeutics*, 12(8), 1471–1480. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1227>
- [227] Ramachandran, C., Resek, A. P., Escalon, E., Aviram, A., & Melnick, S. J. (2010). Potentiation of gemcitabine by Turmeric Force in pancreatic cancer cell lines. *Oncology reports*, 23(6), 1529–1535. https://doi.org/10.3892/or_00000792
- [228] Liu, P., Ying, Q., Liu, H., Yu, S. Q., Bu, L. P., Shao, L., & Li, X. Y. (2020). Curcumin enhances anti-cancer efficacy of either gemcitabine or docetaxel on pancreatic cancer cells. *Oncology reports*, 44(4), 1393–1402. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7713>
- [229] Fu, H., Ni, X., Ni, F., Li, D., Sun, H., Kong, H., Shan, Y., & Dai, S. (2021). Study of the Mechanism by Which Curcumin Cooperates with Sestrin2 to Inhibit the Growth of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology research and practice*, 2021, 7362233. <https://doi.org/10.1155/2021/7362233>

- [230] Paradkar, P. H., Juvekar, A. S., Barkume, M. S., Amonkar, A. J., Joshi, J. V., Soman, G., & Vaidya, A. D. B. (2021). In vitro and in vivo evaluation of a standardized *Curcuma longa* Linn formulation in cervical cancer. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 12(4), 616–622. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2021.06.002>
- [231] Shang, H. S., Chang, C. H., Chou, Y. R., Yeh, M. Y., Au, M. K., Lu, H. F., Chu, Y. L., Chou, H. M., Chou, H. C., Shih, Y. L., & Chung, J. G. (2016). Curcumin causes DNA damage and affects associated protein expression in HeLa human cervical cancer cells. *Oncology reports*, 36(4), 2207–2215. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5002>
- [232] Wong, T. F., Takeda, T., Li, B., Tsujii, K., Kitamura, M., Kondo, A., & Yaegashi, N. (2011). Curcumin disrupts uterine leiomyosarcoma cells through AKT-mTOR pathway inhibition. *Gynecologic oncology*, 122(1), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.03.001>
- [233] Tsujii, K., Takeda, T., Li, B., Wakabayashi, A., Kondo, A., Kimura, T., & Yaegashi, N. (2011). Inhibitory effect of curcumin on uterine leiomyoma cell proliferation. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 27(7), 512–517. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.507287>
- [234] Tang, X., Ding, H., Liang, M., Chen, X., Yan, Y., Wan, N., Chen, Q., Zhang, J., & Cao, J. (2021). Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy. *Thoracic cancer*, 12(8), 1219–1230. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13904>
- [235] Chen, P., Huang, H. P., Wang, Y., Jin, J., Long, W. G., Chen, K., Zhao, X. H., Chen, C. G., & Li, J. (2019). Curcumin overcome primary gefitinib resistance in non-small-cell lung cancer cells through inducing autophagy-related cell death. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 38(1), 254. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1234-8>
- [236] Xu, Y., Zhang, J., Han, J., Pan, X., Cao, Y., Guo, H., Pan, Y., An, Y., & Li, X. (2012). Curcumin inhibits tumor proliferation induced by neutrophil elastase through the upregulation of α 1-antitrypsin in lung cancer. *Molecular oncology*, 6(4), 405–417. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.03.005>
- [237] Wu, L., Guo, L., Liang, Y., Liu, X., Jiang, L., & Wang, L. (2015). Curcumin suppresses stem-like traits of lung cancer cells via inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Oncology reports*, 34(6), 3311–3317. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4279>

- [238] Lu, Y., Wei, C., & Xi, Z. (2014). Curcumin suppresses proliferation and invasion in non-small cell lung cancer by modulation of MTA1-mediated Wnt/ β -catenin pathway. *In vitro cellular & developmental biology. Animal*, 50(9), 840–850. <https://doi.org/10.1007/s11626-014-9779-5>
- [239] Cao, A. L., Tang, Q. F., Zhou, W. C., Qiu, Y. Y., Hu, S. J., & Yin, P. H. (2015). Ras/ERK signaling pathway is involved in curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis in human gastric carcinoma AGS cells. *Journal of Asian natural products research*, 17(1), 56–63. <https://doi.org/10.1080/10286020.2014.951923>
- [240] Xue, X., Yu, J. L., Sun, D. Q., Kong, F., Qu, X. J., Zou, W., Wu, J., & Wang, R. M. (2014). Curcumin induces apoptosis in SGC-7901 gastric adenocarcinoma cells via regulation of mitochondrial signaling pathways. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 15(9), 3987–3992. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.9.3987>
- [241] Cai, X. Z., Wang, J., Li, X. D., Wang, G. L., Liu, F. N., Cheng, M. S., & Li, F. (2009). Curcumin suppresses proliferation and invasion in human gastric cancer cells by downregulation of PAK1 activity and cyclin D1 expression. *Cancer biology & therapy*, 8(14), 1360–1368. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.14.8720>
- [242] Wang, X. S., Zhang, Z. R., Zhang, M. M., Sun, M. X., Wang, W. W., & Xie, C. L. (2017). Neuroprotective properties of curcumin in toxin-base animal models of Parkinson's disease: a systematic experiment literatures review. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 412. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1922-x>
- [243] Shakib, P., Kalani, H., Ho, J., Dolatshah, M., Amiri, S., & Cheraghipour, K. (2022). A Systematic Review on Curcumin and Anti-Plasmodium berghei Effects. *Current drug discovery technologies*, 19(3), e150322202249. <https://doi.org/10.2174/1570163819666220315140736>
- [244] Chakrabarti, R., Rawat, P. S., Cooke, B. M., Coppel, R. L., & Patankar, S. (2013). Cellular effects of curcumin on Plasmodium falciparum include disruption of microtubules. *PloS one*, 8(3), e57302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057302>
- [245] Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., & Zandi, K. (2014). A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed research international*, 2014, 186864. <https://doi.org/10.1155/2014/186864>

- [246] Li, C. L., Tsuang, Y. H., & Tsai, T. H. (2019). Neuroprotective Effect of Schisandra Chinensis on Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinsonian Syndrome in C57BL/6 Mice. *Nutrients*, 11(7), 1671. <https://doi.org/10.3390/nu11071671>
- [247] Park, S. Y., Son, B. G., Park, Y. H., Kim, C. M., Park, G., & Choi, Y. W. (2014). The neuroprotective effects of α -iso-cubebene on dopaminergic cell death: involvement of CREB/Nrf2 signaling. *Neurochemical research*, 39(9), 1759–1766. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1371-6>
- [248] Lee, S. K., Kim, S. D., Lee, H. Y., Baek, S. H., Ko, M. J., Son, B. G., Park, S., Choi, Y. W., & Bae, Y. S. (2012). α -Iso-cubebene, a natural compound isolated from Schisandra chinensis fruit, has therapeutic benefit against polymicrobial sepsis. *Biochemical and biophysical research communications*, 426(2), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.070>
- [249] Si, W., Hu, X., Shen, C., Luo, M., Xuan, Y., Fu, H., ... Liu, Z. (2020). Protective Effect of Schisandra chinensis Extract Against Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Mice by Promoting Anti-inflammatory and Mucosal Defense Mechanisms. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. doi:10.1007/s43450-020-00096-4
- [250] Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F., & El-Shemy, H. A. (2017). Annona muricata: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 10(9), 835–848. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.009>
- [251] Prasasti, E., Rachmani, N., Suhesti, T.S., & Widiastuti, R. (2012). THE BREAST OF ANTICANCER FROM LEAF EXTRACT OF ANNONA MURICATA AGAINST CELL LINE IN T47D.
- [252] Hadisaputri, Y. E., Habibah, U., Abdullah, F. F., Halimah, E., Mutakin, M., Megantara, S., Abdulah, R., & Diantini, A. (2021). Antiproliferation Activity and Apoptotic Mechanism of Soursop (Annona muricata L.) Leaves Extract and Fractions on MCF7 Breast Cancer Cells. *Breast cancer (Dove Medical Press)*, 13, 447–457. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S317682>
- [253] YANG, H., LIU, N., & LEE, S. (2016). Ethanol Extract of Annona Muricata. L Induces liver Cancer Cell Apoptosis through ROS Pathway. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 9(3), 919-925. <https://doi.org/10.13005/bpj/1030>

- [254] Foster, K., Oyenihi, O., Rademan, S., Erhabor, J., Matsabisa, M., Barker, J., ... & Delgoda, R. (2020). Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by *Annona muricata* L. bark extract and phytochemical, annonacin. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 1-15.
- [255] Yang, C., Gundala, S. R., Mukkavilli, R., Vangala, S., Reid, M. D., & Aneja, R. (2015). Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in *Graviola* (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis*, 36(6), 656–665. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv046>
- [256] Yajid, A. I., Ab Rahman, H. S., Wong, M. P. K., & Wan Zain, W. Z. (2018). Potential Benefits of *Annona muricata* in Combating Cancer: A Review. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*, 25(1), 5–15. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.1.2>
- [257] Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., Paydar, M., Rouhollahi, E., & Karimian, H. (2014). *Annona muricata* leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of NF- κ B. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 299. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-299>
- [258] Zorofchian Moghadamtousi, S., Karimian, H., Rouhollahi, E., Paydar, M., Fadaeinasab, M., & Abdul Kadir, H. (2014). *Annona muricata* leaves induce G₁ cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *Journal of ethnopharmacology*, 156, 277–289. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.011>
- [259] Sokpe, A., Mensah, M. L. K., Koffuor, G. A., Thomford, K. P., Arthur, R., Jibira, Y., Baah, M. K., Adedi, B., & Agbemenyah, H. Y. (2020). Hypotensive and Antihypertensive Properties and Safety for Use of *Annona muricata* and *Persea americana* and Their Combination Products. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2020, 8833828. <https://doi.org/10.1155/2020/8833828>
- [260] Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M., & Kadir, H. A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International journal of molecular sciences*, 16(7), 15625–15658. <https://doi.org/10.3390/ijms160715625>

- [261] Arthur, F. K., Woode, E., Terlabi, E. O. & Larbie, C. (2012). Bilirubin Lowering Potential of *Annona muricata* (Linn.) In Temporary Jaundiced Rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 7(2), 33-40. <https://doi.org/10.3844/ajptsp.2012.33.40>
- [262] Usunobun, U. & Okolie, N. (2016). *Annona muricata* prevent hepatic fibrosis by enhancing lysosomal membrane stability and suppressing extracellular matrix protein accumulation. *International Journal of Medicine*, 4(1), 10. <https://doi.org/10.14419/ijm.v4i1.5784>
- [263] Souza, D. O., Dos Santos Sales, V., de Souza Rodrigues, C. K., de Oliveira, L. R., Santiago Lemos, I. C., de Araújo Delmondes, G., Monteiro, Á. B., do Nascimento, E. P., Sobreira Dantas Nóbrega de Figueiredo, F. R., Martins da Costa, J. G., Pinto da Cruz, G. M., de Barros Viana, G. S., Barbosa, R., Alencar de Menezes, I. R., Bezerra Felipe, C. F., & Kerntopf, M. R. (2018). Phytochemical Analysis and Central Effects of *Annona Muricata* Linnaeus: Possible Involvement of the Gabaergic and Monoaminergic Systems. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 17(4), 1306–1317.
- [264] Campos, A. R., Barros, A. I., Albuquerque, F. A., M Leal, L. K., & Rao, V. S. (2005). Acute effects of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) on mouse behaviour in forced swimming and open field tests. *Phytotherapy research : PTR*, 19(5), 441–443. <https://doi.org/10.1002/ptr.1471>
- [265] Otobone, F. J., Sanches, A. C., Nagaie, R. L., Martins, J. V. C., Obici, S., Mello, J. C. P. D., & Audi, E. A. (2005). Effect of crude extract and its semi purified constituents from guaraná seeds [*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) lucke] on cognitive performance in Morris water maze in rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 48(5), 723-728. <https://doi.org/10.1590/s1516-89132005000600007>
- [266] Yonekura, L., Martins, C. A., Sampaio, G. R., Monteiro, M. P., César, L. A., Mito, B. M., Mori, C. S., Mendes, T. M., Ribeiro, M. L., Arçari, D. P., & Torres, E. A. (2016). Bioavailability of catechins from guaraná (*Paullinia cupana*) and its effect on antioxidant enzymes and other oxidative stress markers in healthy human subjects. *Food & function*, 7(7), 2970–2978. <https://doi.org/10.1039/c6fo00513f>
- [267] Majhenič, L., Škerget, M., & Knez, Ž. (2007). Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. *Food Chemistry*, 104, 1258-1268.

- [268] Dalonso, N., & Petkowicz, C. L. (2012). Guarana powder polysaccharides: characterisation and evaluation of the antioxidant activity of a pectic fraction. *Food chemistry*, 134(4), 1804–1812. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.088>
- [269] Machado, K. N., Paula Barbosa, A., de Freitas, A. A., Alvarenga, L. F., Pádua, R. M., Gomes Faraco, A. A., Braga, F. C., Vianna-Soares, C. D., & Castilho, R. O. (2021). TNF- α inhibition, antioxidant effects and chemical analysis of extracts and fraction from Brazilian guaraná seed powder. *Food chemistry*, 355, 129563. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129563>
- [270] Ushirobira, T. M. A., Yamaguti, E., Uemura, L. M., Nakamura, C. V., Dias Filho, B. P., & Mello, J. P. (2007). Chemical and microbiological study of extract from seeds of guarana (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*). *Acta Farm Bonaerense*, 26, 5-9.
- [271] Majhenič, L., Škerget, M., & Knez, Ž. (2007). Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. *Food Chemistry*, 104, 1258-1268.
- [272] Maldaner, D. R., Pellenz, N. L., Barbisan, F., Azzolin, V. F., Mastella, M. H., Teixeira, C. F., Duarte, T., Maia-Ribeiro, E. A., da Cruz, I. B. M., & Duarte, M. M. M. F. (2020). Interaction between low-level laser therapy and Guarana (*Paullinia cupana*) extract induces antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects and promotes proliferation in dermal fibroblasts. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(3), 629–637. <https://doi.org/10.1111/jocd.13055>
- [273] Boasquíviz, P. F., Silva, G. M. M., Paiva, F. A., Cavalcanti, R. M., Nunez, C. V., & de Paula Oliveira, R. (2018). Guarana (*Paullinia cupana*) Extract Protects *Caenorhabditis elegans* Models for Alzheimer Disease and Huntington Disease through Activation of Antioxidant and Protein Degradation Pathways. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 9241308. <https://doi.org/10.1155/2018/9241308>
- [274] Veloso, C. F., Machado, A. K., Cadoná, F. C., Azzolin, V. F., Cruz, I. B. M., & Silveira, A. F. (2018). Neuroprotective effects of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) against vincristine in vitro exposure. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 5, 65-70.
- [275] de Oliveira, D. M., Barreto, G., Galeano, P., Romero, J. I., Holubiec, M. I., Badorrey, M. S., Capani, F., & Alvarez, L. D. (2011). *Paullinia cupana* Mart. var. *Sorbilis* protects human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cell line against rotenone-induced cytotoxicity.

Human & experimental toxicology, 30(9), 1382–1391.
<https://doi.org/10.1177/0960327110389837>

[276] Fukumasu, H., Avanzo, J. L., Nagamine, M. K., Barbuto, J. A., Rao, K. V., & Dagli, M. L. (2008). *Paullinia cupana* Mart var. *sorbilis*, guaraná, reduces cell proliferation and increases apoptosis of B16/F10 melanoma lung metastases in mice. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 41(4), 305–310. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2008000400008>

[277] Fukumasu, H., Latorre, A. O., & Zaidan-Dagli, M. L. (2011). *Paullinia cupana* Mart. var. *sorbilis*, guarana, increases survival of Ehrlich ascites carcinoma (EAC) bearing mice by decreasing cyclin-D1 expression and inducing a G0/G1 cell cycle arrest in EAC cells. *Phytotherapy research : PTR*, 25(1), 11–16. <https://doi.org/10.1002/ptr.3216>

[278] Fukumasu, H., da Silva, T. C., Avanzo, J. L., de Lima, C. E., Mackowiak, I. I., Atroch, A., de Souza Spinosa, H., Moreno, F. S., & Dagli, M. L. (2006). Chemopreventive effects of *Paullinia cupana* Mart var. *sorbilis*, the guaraná, on mouse hepatocarcinogenesis. *Cancer letters*, 233(1), 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.03.007>

[279] Ho, K. Y., Tsai, C. C., Huang, J. S., Chen, C. P., Lin, T. C., & Lin, C. C. (2001). Antimicrobial activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea* L. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 53(2), 187–191. <https://doi.org/10.1211/0022357011775389>

[280] Toivanen, M., Ryyänen, A., Huttunen, S., Duricová, J., Riihinen, K., Törrönen, R., Lapinjoki, S., & Tikkanen-Kaukanen, C. (2009). Binding of *Neisseria meningitidis* pili to berry polyphenolic fractions. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(8), 3120–3127. <https://doi.org/10.1021/jf803488s>

[281] Wojnicz, D., Kucharska, A. Z., Sokół-Łętowska, A., Kicia, M., & Tichaczek-Goska, D. (2012). Medicinal plants extracts affect virulence factors expression and biofilm formation by the uropathogenic *Escherichia coli*. *Urological research*, 40(6), 683–697. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0499-6>

[282] Nikolaeva-Glomb, L., Mukova, L., Nikolova, N., Badjakov, I., Dincheva, I., Kondakova, V., Dumanova, L., & Galabov, A. S. (2014). In vitro antiviral activity of a series of wild berry fruit extracts against representatives of Picorna-, Orthomyxo- and Paramyxoviridae. *Natural product communications*, 9(1), 51–54.

- [283] Kostka, T., Ostberg-Potthoff, J. J., Stärke, J., Guigas, C., Matsugo, S., Mirčeski, V., Stojanov, L., Veličkovska, S. K., Winterhalter, P., & Esatbeyoglu, T. (2022). Bioactive Phenolic Compounds from Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.): Extraction, Chemical Characterization, Fractionation and Cellular Antioxidant Activity. *Antioxidants*, 11(3), 467. <https://doi.org/10.3390/antiox11030467>
- [284] Ho, K. Y., Huang, J. S., Tsai, C. C., Lin, T. C., Hsu, Y. F., & Lin, C. C. (1999). Antioxidant activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea* L. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 51(9), 1075–1078. <https://doi.org/10.1211/0022357991773410>
- [285] Kowalska, K., Dembczyński, R., Gołębek, A., Olkowicz, M., & Olejnik, A. (2021). ROS Modulating Effects of Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Polyphenols on Obese Adipocyte Hypertrophy and Vascular Endothelial Dysfunction. *Nutrients*, 13(3), 885. <https://doi.org/10.3390/nu13030885>
- [286] Zhang, G., Jiang, Y., Liu, X., Deng, Y., Wei, B., & Shi, L. (2021). Lingonberry Anthocyanins Inhibit Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis via TGF β /Smad/ERK Signaling Pathway. *Journal of agricultural and food chemistry*, 69(45), 13546–13556. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c05384>
- [287] Fan, Z. L., Wang, Z. Y., Zuo, L. L., & Tian, S. Q. (2012). Protective effect of anthocyanins from lingonberry on radiation-induced damages. *International journal of environmental research and public health*, 9(12), 4732–4743. <https://doi.org/10.3390/ijerph9124732>
- [288] Du, Q., Xin, G., Niu, H., & Huang, W. (2015). Hydroquinone analog 4-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy] phenol induces C26 colon cancer cell apoptosis and inhibits tumor growth in vivo. *Molecular medicine reports*, 11(6), 4671–4677. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3300>
- [289] Vilckickyte, G., Raudone, L., & Petrikaite, V. (2020). Phenolic Fractions from *Vaccinium vitis-idaea* L. and Their Antioxidant and Anticancer Activities Assessment. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(12), 1261. <https://doi.org/10.3390/antiox9121261>
- [290] Eid, H. M., Ouchfoun, M., Brault, A., Vallerand, D., Musallam, L., Arnason, J. T., & Haddad, P. S. (2014). Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Exhibits Antidiabetic Activities

in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2014, 645812. <https://doi.org/10.1155/2014/645812>

[291] Anhê, F. F., Varin, T. V., Le Barz, M., Pilon, G., Dudonné, S., Trottier, J., St-Pierre, P., Harris, C. S., Lucas, M., Lemire, M., Dewailly, É., Barbier, O., Desjardins, Y., Roy, D., & Marette, A. (2018). Arctic berry extracts target the gut-liver axis to alleviate metabolic endotoxaemia, insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Diabetologia*, 61(4), 919–931. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4520-z>

[292] Heyman, L., Axling, U., Blanco, N., Sterner, O., Holm, C., & Berger, K. (2014). Evaluation of Beneficial Metabolic Effects of Berries in High-Fat Fed C57BL/6J Mice. *Journal of nutrition and metabolism*, 2014, 403041. <https://doi.org/10.1155/2014/403041>

[293] Ryyti, R., Hämäläinen, M., Peltola, R., & Moilanen, E. (2020). Beneficial effects of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) supplementation on metabolic and inflammatory adverse effects induced by high-fat diet in a mouse model of obesity. *PloS one*, 15(5), e0232605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232605>

[294] Ryyti, R., Pemmari, A., Peltola, R., Hämäläinen, M., & Moilanen, E. (2021). Effects of Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Supplementation on Hepatic Gene Expression in High-Fat Diet Fed Mice. *Nutrients*, 13(11), 3693. <https://doi.org/10.3390/nu13113693>

[295] Reichert, K. P., Schetinger, M. R. C., Gutierrez, J. M., Pelinson, L. P., Stefanello, N., Dalenogare, D. P., Baldissarelli, J., Lopes, T. F., & Morsch, V. M. (2018). Lingonberry Extract Provides Neuroprotection by Regulating the Purinergic System and Reducing Oxidative Stress in Diabetic Rats. *Molecular nutrition & food research*, 62(16), e1800050. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800050>

[296] Madduma Hewage, S., Prashar, S., Debnath, S. C., O, K., & Siow, Y. L. (2020). Inhibition of Inflammatory Cytokine Expression Prevents High-Fat Diet-Induced Kidney Injury: Role of Lingonberry Supplementation. *Frontiers in medicine*, 7, 80. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00080>

[297] Gasco, M., Aguilar, J., & Gonzales, G. F. (2007). Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia*, 39(4), 151–158. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00783.x>

- [298] Zhang, Y., Yu, L., Jin, W., & Ao, M. (2014). Effect of ethanolic extract of *Lepidium meyenii* Walp on serum hormone levels in ovariectomized rats. *Indian journal of pharmacology*, 46(4), 416–419. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.135955>
- [299] Zhu, H., , Xu, W., , Wang, N., , Jiang, W., , Cheng, Y., , Guo, Y., , Yao, W., , Hu, B., , Du, P., , & Qian, H., (2021). Anti-fatigue effect of *Lepidium meyenii* Walp. (Maca) on preventing mitochondria-mediated muscle damage and oxidative stress in vivo and vitro. *Food & function*, 12(7), 3132–3141. <https://doi.org/10.1039/d1fo00383f>
- [300] Suárez, Silvia, Oré, Raquel, Arnao, Inés, Rojas, Luis, & Trabucco, Juan. (2009). Extracto acuoso de *Lepidium meyenii* Walp (maca) y su papel como adaptógeno, en un modelo animal de resistencia física. *Anales de la Facultad de Medicina*, 70(3), 181-185. Recuperado en 26 de febrero de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832009000300005&lng=es&tlng=es.
- [301] Gonzales, G. F., Miranda, S., Nieto, J., Fernández, G., Yucra, S., Rubio, J., Yi, P., & Gasco, M. (2005). Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-5>
- [302] Zha, S., Zhao, Q., Chen, J., Wang, L., Zhang, G., Zhang, H., & Zhao, B. (2014). Extraction, purification and antioxidant activities of the polysaccharides from maca (*Lepidium meyenii*). *Carbohydrate polymers*, 111, 584–587. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.05.017>
- [303] Zheng, W., Du, S., Tian, M., Xu, W., Tian, Y., Li, T., Fu, Y., Wu, S., Li, C., & Jin, N. (2018). *Lepidium meyenii* Walp Exhibits Anti-Inflammatory Activity against ConA-Induced Acute Hepatitis. *Mediators of inflammation*, 2018, 8982756. <https://doi.org/10.1155/2018/8982756>
- [304] Fu, L., Wei, J., Gao, Y., & Chen, R. (2021). Antioxidant and antitumoral activities of isolated macamide and macaene fractions from *Lepidium meyenii* (Maca). *Talanta*, 221, 121635. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121635>
- [305] Jain, P. G., Patil, S. D., Haswani, N. G., Girase, M. V., & Surana, S. J. (2010). Hypolipidemic activity of *Moringa oleifera* Lam., Moringaceae, on high fat diet induced hyperlipidemia in albino rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20, 969-973

- [306] Ishola, I. O., Yemitan, K. O., Afolayan, O. O., Anunobi, C. C., & Durojaiye, T. E. (2018). Potential of *Moringa oleifera* in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: Role of Antioxidant Defence Systems. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 27(1), 15–22. <https://doi.org/10.1159/000486349>
- [307] Luetragoon, T., Sranujit, R. P., Noysang, C., Thongsri, Y., Potup, P., Somboonjun, J., Maichandi, N., Suphrom, N., Sangouam, S., & Usuwanthim, K. (2021). Evaluation of Anti-Inflammatory Effect of *Moringa oleifera* Lam. and *Cyanthillium cinereum* (Less) H. Rob. Lozenges in Volunteer Smokers. *Plants (Basel, Switzerland)*, 10(7), 1336. <https://doi.org/10.3390/plants10071336>
- [308] Luetragoon, T., Pankla Sranujit, R., Noysang, C., Thongsri, Y., Potup, P., Suphrom, N., Nuengchamnon, N., & Usuwanthim, K. (2020). Bioactive Compounds in *Moringa oleifera* Lam. Leaves Inhibit the Pro-Inflammatory Mediators in Lipopolysaccharide-Induced Human Monocyte-Derived Macrophages. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(1), 191. <https://doi.org/10.3390/molecules25010191>
- [309] Abd El-Hack, M. E., Alqhtani, A. H., Swelum, A. A., El-Saadony, M. T., Salem, H. M., Babalghith, A. O., Taha, A. E., Ahmed, O., Abdo, M., & El-Tarabily, K. A. (2022). Pharmacological, nutritional and antimicrobial uses of *Moringa oleifera* Lam. leaves in poultry nutrition: an updated knowledge. *Poultry science*, 101(9), 102031. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.102031>
- [310] Pari, L., & Kumar, N. A. (2002). Hepatoprotective activity of *Moringa oleifera* on antitubercular drug-induced liver damage in rats. *Journal of medicinal food*, 5(3), 171–177. <https://doi.org/10.1089/10966200260398206>
- [311] Singh, D., Arya, P. V., Aggarwal, V. P., & Gupta, R. S. (2014). Evaluation of Antioxidant and Hepatoprotective Activities of *Moringa oleifera* Lam. Leaves in Carbon Tetrachloride-Intoxicated Rats. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 3(3), 569–591. <https://doi.org/10.3390/antiox3030569>
- [312] Xie, J., Peng, L. J., Yang, M. R., Jiang, W. W., Mao, J. Y., Shi, C. Y., Tian, Y., & Sheng, J. (2021). Alkaloid Extract of *Moringa oleifera* Lam. Exerts Antitumor Activity in Human Non-Small-Cell Lung Cancer via Modulation of the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 5591687. <https://doi.org/10.1155/2021/5591687>

- [313] Khan, F., Pandey, P., Ahmad, V., & Upadhyay, T. K. (2020). Moringa oleifera methanolic leaves extract induces apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest via downregulation of Hedgehog Signaling Pathway in human prostate PC-3 cancer cells. *Journal of food biochemistry*, 44(8), e13338. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13338>
- [314] Do, B. H., Nguyen, T. P. T., Ho, N. Q. C., Le, T. L., Hoang, N. S., & Doan, C. C. (2020). Mitochondria-mediated Caspase-dependent and Caspase-independent apoptosis induced by aqueous extract from Moringa oleifera leaves in human melanoma cells. *Molecular biology reports*, 47(5), 3675–3689. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05462-y>
- [315] Caicedo-Lopez, L. H., Cuellar-Nuñez, M. L., Luzardo-Ocampo, I., Campos-Vega, R., & Lóarca-Piña, G. (2021). Colonic metabolites from digested Moringa oleifera leaves induced HT-29 cell death via apoptosis, necrosis, and autophagy. *International journal of food sciences and nutrition*, 72(4), 485–498. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1849039>
- [316] Vargas, R., Perez, R. M., Perez, S., Zavala, M. A., & Perez, C. (1999). Antiuro lithiatic activity of Raphanus sativus aqueous extract on rats. *Journal of ethnopharmacology*, 68(1-3), 335–338. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00105-1](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00105-1)
- [317] Lugasi, A., Blázovics, A., Hagymási, K., Kocsis, I., & Kéry, A. (2005). Antioxidant effect of squeezed juice from black radish (*Raphanus sativus* L. var *niger*) in alimentary hyperlipidaemia in rats. *Phytotherapy research : PTR*, 19(7), 587–591. <https://doi.org/10.1002/ptr.1655>
- [318] Sipos, P., Hagymási, K., Lugasi, A., Fehér, E., & Blázovics, A. (2002). Effects of black radish root (*Raphanus sativus* L. var *niger*) on the colon mucosa in rats fed a fat rich diet. *Phytotherapy research : PTR*, 16(7), 677–679. <https://doi.org/10.1002/ptr.950>
- [319] Hyungsik Jeon, Dawun Yang, Nam Ho Lee, Meejung Ahn, Giok Kim. (2020). Inhibitory Effect of Black Radish (*Raphanus sativus* L. var. *niger*) Extracts on Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in the Mouse Monocyte/Macrophage-Like Cell Line RAW 264.7. *Preventive Nutrition and Food Science*, 25(4), 408-421
- [320] Ahn, M., Kim, J., Hong, S., Kim, J., Ko, H., Lee, N. H., Kim, G. O., & Shin, T. (2018). Black Radish (*Raphanus sativus* L. var. *niger*) Extract Mediates Its Hepatoprotective Effect on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Injury by Attenuating Oxidative Stress. *Journal of medicinal food*, 21(9), 866–875. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4102>

- [321] Ahn, M., Kim, J., Choi, Y., Ekanayake, P., Chun, J. Y., Yang, D., Kim, G. O., & Shin, T. (2019). Fermented black radish (*Raphanus sativus* L. var. *niger*) attenuates methionine and choline deficient diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Food science & nutrition*, 7(10), 3327–3337. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1200>
- [322] Castro-Torres, I. G., Naranjo-Rodríguez, E. B., Domínguez-Ortiz, M. Á., Gallegos-Estudillo, J., & Saavedra-Vélez, M. V. (2012). Antilithiasic and hypolipidaemic effects of *Raphanus sativus* L. var. *niger* on mice fed with a lithogenic diet. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2012, 161205. <https://doi.org/10.1155/2012/161205>
- [323] Asghari, M. H., Hobbenaghi, R., Nazarizadeh, A., & Mikaili, P. (2015). Hydro-alcoholic extract of *Raphanus sativus* L. var *niger* attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via decreasing transforming growth factor β 1 level. *Research in pharmaceutical sciences*, 10(5), 429–435.
- [324] Piątczak, E., Dybowska, M., Płuciennik, E., Kośła, K., Kolniak-Ostek, J., & Kalinowska-Lis, U. (2020). Identification and accumulation of phenolic compounds in the leaves and bark of *Salix alba* (L.) and their biological potential. *Biomolecules*, 10(10), 1391. <https://doi.org/10.3390/biom10101391>
- [325] Shara, M., & Stohs, S. J. (2015). Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytotherapy research*, 29(8), 1112–1116. <https://doi.org/10.1002/ptr.5377>
- [326] Patrick, M., Kim, H. A., Oketch-Rabah, H., Marles, R. J., Roe, A. L., & Calderón, A. I. (2019). Safety of Guarana Seed as a Dietary Ingredient: A Review. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(41), 11281–11287. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03781>
- [327] Milk Thistle (Herb/Suppl). [Internet]. Medscape. 2023 [Citado el 22 de abril del 2023]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/carduus-marianum-holy-thistle-milk-thistle-344521#5>
- [328] TAHILIANI, P. & KAR, A. (2000). ROLE OF MORINGA OLEIFERA LEAF EXTRACT IN THE REGULATION OF THYROID HORMONE STATUS IN ADULT MALE AND FEMALE RATS. *Pharmacological Research*, 41(3), 319-323. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0587>
- [329] Borrelli, F., Capasso, R., & Izzo, A. A. (2007). Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Molecular nutrition & food research*, 51(11), 1386–1397. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700072>

- [330] Achufusi, T. G. O. (2022, 12 septiembre). Milk Thistle. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541075/#_NBK541075_pubdet_
- [331] Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana. (1997). Chuchuhuasi (pp 107-108) Plantas Medicinales de la Amazonía Peruana, estudio de su uso y cultivo. Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana.
- [332] Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods (Basel, Switzerland)*, 6(10), 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
- [333] Indication-specific dosing for schisandra chinensis, wu wei zi, schizandra, schisandra sphenanthera (schisandra), frequency-based adverse effects, comprehensive interactions, contraindications, pregnancy & lactation schedules, and cost information. (2020, mayo 13). <https://reference.medscape.com/drug/schisandra-chinensis-wu-wei-zi-344480>
- [334] Chan, W. J. J., McLachlan, A. J., Hanrahan, J. R., & Harnett, J. E. (2019). The safety and tolerability of *Annona muricata* leaf extract: a systematic review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/jphp.13182>
- [335] Marques, L. L. M., Ferreira, E. D. F., Paula, M. N. de ., Klein, T., & Mello, J. C. P. de .. (2019). *Paullinia cupana*: a multipurpose plant - a review. *Revista Brasileira De Farmacognosia*, 29(Rev. bras. farmacogn., 2019 29(1)), 77–110. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.08.007>
- [336] Gonçalves, A. C., Nunes, A. R., Falcão, A., Alves, G., & Silva, L. R. (2021). Dietary Effects of Anthocyanins in Human Health: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*, 14(7), 690. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ph14070690>
- [337] Dording, C. M., Fisher, L., Papakostas, G., Farabaugh, A., Sonawalla, S., Fava, M., & Mischoulon, D. (2008). A double-blind, randomized, pilot dose-finding study of maca root (*L. meyenii*) for the management of SSRI-induced sexual dysfunction. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14(3), 182–191. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00052.x>
- [338] Moringa. [Internet]. Drugs.com. 2022 [citado el 16 de noviembre del 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/npp/moringa.html>
- [339] Aronson J.K. (2016). Brassicaceae, Meyler's SIDE Effects of Drugs. (16 ed. Pp. 1046-1047). <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780444537171004029>

[340] Willow bark. [Internet]. Drugs.com. [citado el 01 de agosto del 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/npc/willow-bark.html>

[341] BioXcellerator, «Medicina basada en la evidencia,» [En línea]. Available: <https://www.bioxcellerator.com.co/medicina-basada-en-la-evidencia/>. [Último acceso: 19 Julio 2023].

[342] O. M. d. I. Salud, Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023, 2013.

[343] S. P. D. S. Pita Fernández, «Significancia estadística y relevancia clínica,» [En línea]. Available: <https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/significancia-estadistica-relevancia-clinica/>. [Último acceso: 25 Julio 2023].

[344] S. Sanjay, «Current status of herbal product: Regulatory overview,» J Pharm Bioallied Sci, vol. 7, nº 4, p. 293–296, 2015.

[345] T. S. Company, «Medicamentos a base de hierbas,» [En línea]. Available: <https://healthlibrary.brighamandwomens.org/Spanish/RelatedItems/85,P03304>. [Último acceso: 31 Julio 2023].

[346] Food and Drug Administration, «Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs» [En línea]. Available: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

[347] European Medicines Agency, «Herbal medicinal products» [En línea]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>

[348] OCU, «La legislación española sobre plantas medicinales,» [En línea]. Available: <https://www.ocu.org/salud/medicamentos/consejos/plantas-medicinales-legislacion-medicamentos-o-suplementos>. [Último acceso: 31 Julio 2023].

[349] Fitoterápicos e fitofármacos. (s. f.). https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/inovacao_medicamentos/fitoterpicos_e_fitofarmacos.html

[350] PLANO DE DESENVOLVIMENTO PRELIMINAR - APL DE FITOTERÁPICOS

E FITOCOSMÉTICOS. https://www.sedecti.am.gov.br/wp-content/uploads/2019/07/pdp_apl_fitoterap_fitocosm_v_4_0.pdf

[351] «Pesquisa Detalhada de Registros na ANVISA» [En línea]. Available: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodSearch>

[352] I. Galvez Muñoz, J. G. Lobos Diaz y J. Peralta Muñoz, «Plantas Medicinales Principios básicos de Fitoterapia,» 2014.

9. Anexos

9.1. Anexo 1

Ajo



Fig.1 Bulbos de *Allium sativum* L [1].



Fig.2 Hojas de *Allium sativum* L [1].

Nombre científico: *Allium sativum* L [1].

Sinonimias: *Allium sativum* var. *controversum* (Schrad. ex Willd.) Nyman, *Allium sativum* subsp. *controversum* (Schrad. ex Willd.) K.Richt, *Allium sativum* subsp. *ophioscorodon* (Link) Schübl. & G.Martens, *Allium sativum* var. *ophioscorodon* (Link) Döll, *Allium sativum* var. *subrotundum* Gren. & Godr, *Allium sativum* subsp. *subrotundum* (Gren. & Godr.) K.Richt, *Allium scorodoprasum* var. *viviparum* Regel, *Porrum ophioscorodon* (Link) Rchb, *Allium longicuspis* Regel, *Allium ophioscorodon* Link, *Allium pekinense* Prokh [1].

Nombres comunes: Ajo, Ajete, Ajo Andaluz, Ajo Blanco, Ajo Castañuelo, Ajo Castellano, Ajo Común, Ajo Cultivado, Ajo Diego, Ajo Doméstico, Ajo Morado, Ajo Sanjuanero, Ajo Silvestre, Ajos Porros, Rocambola [2].

Familia: Amaryllidaceae [1].

Distribución geográfica: Es originaria de Asia Central y se encuentra en estado silvestre en la India. Desde su lugar de origen se difundió hasta toda Europa, a partir de donde pasó a África y América [3].

En Chile se cultiva prácticamente en todo el país porque resiste muy bien los climas fríos y las heladas, así como tiene un requerimiento alto de humedad [4].

Descripción: Posee inflorescencia tipo umbela globosa color morado que se ubica al final de un tallo floral. Tiene un bulbo compuesto de bulbillos (dientes) ovalados y articulados entre escamas membranosas. El tallo tiene forma de plato y de él nacen las hojas y raíces. Sus hojas son largas, angostas y planas en la zona cercana a la base y luego son cilíndricas y de puntas agudas [3,4].

Droga vegetal: Bulbo sin capa externa, cortado, desecado o liofilizado [5].

Composición química general y principios activos: Los principales constituyentes (cerca del 82%) son organosulfurados sulfóxidos de cisteína como la aliina y los péptidos no volátiles de γ -glutamilcisteína. La primera en presencia de la enzima aliinasa da como producto la alicina, la cual es precursora de distintos compuestos característicos del ajo, incluyendo el ajoene, alixina, S-alilcisteína (SAC), S-alilmercaptocisteína (SAMC), S-1-propilencisteína (SPC), aliltiosulfatos, las vinilditiinas (3-vinil-4H-1,2-ditiina y 2-vinil-4H-1,3-ditiina), sulfuro de dialilo (SDD), disulfuro de dialilo (DDD) y trisulfuro de dialilo (TDD). Cabe destacar que 1 mg de aliina es equivalente a 0,45 mg de alicina [3,5-7].

Otros compuestos presentes son la adenosina, L-arginina, saponinas triterpénicas como derivados del furostanol y espirostanol, flavonoides como nobiletina, tangeretina, rutina; ácidos fenólicos como ácido gálico, ácido cafeico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido p-cumárico y ácido ferúlico; lectinas y fructooligosacáridos [7].

La droga vegetal seca no debe contener menos de 0,45% de alicina [5].

Usos populares: Se ha descrito su uso en el alivio de los síntomas de enfermedades respiratorias y así su uso como expectorante, también como abortivo. Además, se ha descrito como afrodisíaco, diurético, emenagogo, sedativo y promotor del crecimiento del cabello [4,6].

Usos en la terapéutica: Profilaxis de la aterosclerosis, tratamiento de la dislipidemia cuando los cambios en los hábitos alimenticios han sido insuficientes, coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial y tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y gástrico causada por *Helicobacter pylori* [5,6,8].

Efectos farmacológicos:

Hipolipemiante

Una revisión sistemática con metaanálisis evaluó el efecto hipocolesterolémico de tres hierbas medicinales, donde se incluye al ajo. Se llegó a la conclusión de que éste fue efectivo en reducir el colesterol total (CT) y el LDL. Sin embargo, fue inefectivo en reducir los triglicéridos (TG) y no tuvo efectos significativos en la lipoproteína de alta densidad (HDL) [12].

Un metaanálisis donde se evaluó la administración de dosis que variaban entre 0,3 g a 20 g por día con aceite de ajo o éste en polvo, sobre el efecto antihiperlipidémico en humanos para reducir los niveles de CT, LDL y TG, y aumentar el HDL. Se concluyó que el ajo podría reducir los niveles de CT y LDL, no así con TG o aumentar HDL. Esta capacidad

hipocolesterolémica puede deberse principalmente a la alicina y otros componentes del ajo para interferir en distintas rutas metabólicas [13].

Otros ensayos clínicos no incluidos en las revisiones anteriores que han evaluado la suplementación con ajo sobre el perfil lipídico con dosis de 300 mg a 1,5 g estandarizados en alicina y aliina con duraciones de 8 a 24 semanas, han determinado una disminución tanto de CT como de LDL, además de un estudio en el que también se disminuyó TG y aumentó HDL en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, existe un ensayo clínico en el que un producto de ajo Garlique® que contiene 5 mg de alicina no mostró ninguna mejoría en los parámetros lipídicos [14-16].

Antihipertensivo

Una revisión sistemática y metaanálisis evaluó el efecto antihipertensivo en pacientes hipertensos con dosis de 240 mg a 2,4 g al día con ajo en polvo, extractos o de liberación modificada, donde se llegó a la conclusión de que el ajo tiene un efecto significativo para reducir la PA sistólica y la PA diastólica, sin reportarse efectos adversos a las dosis utilizadas [17].

También, un metaanálisis evaluó el efecto del ajo para disminuir la PA, donde se utilizó en forma de polvo, aceite y extracto añejado, y dosis que van desde 12,3 mg a 2,4 g, demostrando que la droga vegetal produjo una disminución de la PA sistólica y diastólica en 5,1 mmHg y 2,5 mmHg respectivamente, siendo esta baja en la PA más significativa en pacientes hipertensos que en aquellos prehipertensos o con PA normal [18].

Otros ensayos clínicos no incluidos en las revisiones anteriores que han evaluado el efecto hipotensor del ajo en pacientes con aterosclerosis e hipercolesterolemia con dosis de ajo añejado de 1,4 g al día durante 1 año y ajo negro de 250 mg al día durante 6 semanas, éste último estandarizado en 1,25 mg de SAC, han demostrado una disminución significativa en la PA sistólica, y en menor grado en la PA diastólica. Además, uno de estos ensayos destaca que la disminución fue más marcada en hombres [19,20]

En estudios realizados *in vivo* se ha demostrado en ratas que la SPC, la cual se encuentra en mayor concentración en el ajo añejado, mejora la circulación sanguínea periférica y disminuye la PA sistólica en ratas hipertensas, no así en ratas con PA normal. Además, el ajo añejo también es rico en L-arginina, el cuál estimula la producción de NO. Así también, estudios realizados *in vitro* han demostrado que el ajo es capaz de reducir el estrés oxidativo, aumentar la producción del vasodilatador óxido nítrico (NO) e inhibir la acción de la enzima convertidora de angiotensina [21].

Antiagregante plaquetario

Un metaanálisis evaluó el efecto inhibitor de la agregación plaquetaria de distintas hierbas medicinales, dentro de las cuales se encontraba el ajo. Se encontró que el ajo podría ser potencialmente útil en la prevención de eventos aterotrombóticos a las dosis adecuadas. El ajo en polvo o el extracto añejo, principalmente en dosis de 800 mg/día o 900 mg/día por seis y dos semanas respectivamente, resultaron ser los más efectivos para inhibir la agregación plaquetaria, y se sugiere que esto ocurre por la alta cantidad de

organosulfurados contenidos, los cuales inhiben ésta al interferir con la actividad de la ciclooxigenasa y bloquear la formación de tromboxano A1, lo que conduce a una supresión del Ca^{+2} intraplaquetario [22].

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo evaluó el efecto del aceite de ajo en la agregación plaquetaria en pacientes durante 2 semanas a los que se les administró 55 mg de aceite de ajo derivado de 9,9 g de ajo en cápsulas. Cuatro h después de la administración se les recolectó muestras de sangre para inducir *ex vivo* agregación plaquetaria con adrenalina, colágeno o adenosina difosfato. Se obtuvo que el aceite lo redujo significativamente en el modelo inducido por el primer agente, mientras que con los dos últimos agentes no hubo disminución de la agregación plaquetaria [23].

Antibacteriano, antifúngico y antiparasitario

Un pre-post ensayo clínico evaluó el efecto del ajo como antibacteriano en pacientes infectados con *Helicobacter pylori* a los que se les administró 2 dientes medianos de ajo (3 g) con las comidas dos veces al día. Se observó al finalizar que hubo una disminución significativa en el test de aliento por ureasa antes y después del tratamiento con ajo [24].

Distintos estudios *in vitro* han demostrado la capacidad antimicrobiana de los extractos de ajo, como el aceite de éste, principalmente de los componentes azufrados que contiene. Se ha observado que inhibe bacterias grampositivas y gramnegativas como *Staphylococcus aureus*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Shigella sonnei* y *Escherichia coli*, siendo más marcado contra los primeros tres patógenos [25].

Un estudio *in vitro* determinó que el aceite de ajo es efectivo contra la *Candida albicans* con una CIM de 0,35 $\mu\text{g/mL}$, observándose que es capaz de atravesar la membrana celular de este patógeno y destruir los orgánulos [26].

También se ha demostrado que compuestos como la alicina y el ajoene inhiben el crecimiento de distintos parásitos como lo son *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Leptomonas colosoma*, *Crithidia fasciculata*, *Cryptosporidium baileyi*, *Tetratrichomonas gallinarum*, *Histomonas meleagridis*, *G. duodenalis*, *Plasmodium berghei*, *Trypanosoma brucei brucei*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei congolense*, *Trypanosoma evansi*, *Trypanosoma equiperdum* y *Trypanosoma cruzi*. Así también se ha demostrado que el primer componente mencionado a concentraciones de 30 mg/mL es capaz de inhibir el crecimiento de trofozoítos de *Entamoeba histolytica* [27].

Antiviral

Un estudio multicéntrico realizado se evaluó el efecto sinérgico del aceite esencial de ajo con la terapia convencional contra el COVID-19 en pacientes hospitalizados. Se observó que, en comparación con el grupo control, quienes consumieron el aceite tuvieron una duración más corta de los síntomas y menor tiempo para lograr un resultado negativo en pruebas de ácidos nucleicos virales [30].

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo probó que la administración de ajo 180 mg al día durante 3 meses en sujetos sanos tuvo una disminución del 37% en el número de resfríos y una reducción del 30% en la duración de la enfermedad comparación con el placebo [18].

Se ha demostrado un efecto profiláctico en humanos a través de una acción inmunoestimulante debido a sus distintos componentes organosulfurados. Los distintos virus que se han descritos a los cuales el extracto de ajo es activo mayoritariamente *in vitro* son el adenovirus (AdV-3), coronavirus (CoV), dengue (DENV), herpes simple (HSV-1 y HSV-2), citomegalovirus humano (HCMV), influenza (H9N2 y H1N1), coxsackie B (CBV-3), echovirus (ECHO), enterovirus 71 (EV-71), rinovirus (HRV-2), hepatitis A (HAV), Newcastle (NDV), parainfluenza (PIV-3), estomatitis vesicular (VSV), inmunodeficiencia humana (HIV-1), Epstein-Barr (PRV) y SA-11 (rotavirus) [31].

Antioxidante

En diversos estudios *in vitro* se ha demostrado la capacidad de distintos tipos de extracto de ajo como antioxidante, a través de la disminución de producción radicales libres, aumentando la cantidad de glutatión reductasa (GSSG) y la actividad de enzimas de acción antioxidante como la GSSG, catalasa, superóxido dismutasa y GSSG peroxidasa, siendo estas últimas dos las responsables de la catalizar dos potentes especies reactivas de oxígeno como son el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido. Así, los compuestos que se sugieren son los principales responsables de este efecto son la SAC y alicina [3,4].

El extracto acuoso obtenido de 1 mg de droga vegetal equivale a 30 nmol de ácido ascórbico y 3,6 nmol de α -tocoferol, dos principales antioxidantes endógenos [4].

Es importante destacar que se ha observado que la actividad antioxidante del ajo es mayor cuando es cruda y mientras más añejo sea, en comparación al cocido. Observándose así en un estudio que el extracto hidroetanólico de ajo añejo indujo la expresión de enzimas como hemo oxigenasa-1 (HO-1) y la subunidad modificadora de glutamato-cisteína ligasa, que favorecieron la acción antioxidante celular por medio de la vía del elemento de respuesta antioxidante del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritrobia-2 en células endoteliales de la vena umbilical humana [9,10].

Inmunomodulador y antiinflamatorio

Un estudio *in vitro* el que cultivaron adipocitos (3T3-L1) estimulados con lipopolisacáridos, la aliina a 100 μ M/L impidió la expresión de genes proinflamatorios, además de disminuir la fosforilación de ERK1/2. Es así también que distintos compuestos del ajo pueden inhibir el factor de transcripción NF- κ B, implicado en respuestas proinflamatorias, disminuyendo así a interleucinas proinflamatorias [28,29].

Los fructooligosacáridos de alto y bajo peso molecular presentes en el ajo han mostrado actividad mitogénica y activación en macrófagos, incluyendo la fagocitosis. Por otra parte, una molécula denominada fracción de proteína 4 contenida en el ajo añejo es capaz de aumentar la actividad citotóxica de linfocitos en la sangre periférica en sinergia con IL-2. También se sabe que el ajo es capaz de estimular la respuesta humoral y celular,

incluyendo la activación de macrófagos a través de la producción de NO y linfocitos T y B [18,28].

Anticancerígeno

Una revisión sistemática con metaanálisis evaluó el efecto del ajo en la disminución del riesgo de cáncer gastrointestinal, específicamente sobre el cáncer gástrico y el cáncer colorrectal. Se demostró que el consumo de éste podría reducir significativamente la incidencia de cáncer gástrico, al igual que el cáncer colorrectal, en especial en pacientes asiáticos. Sin embargo, con los estudios retrospectivos se muestran una reducida disminución del riesgo colorrectal. No obstante, se concluye que el riesgo de desarrollar los dos tipos de cáncer mencionados es menor consumiendo ajo. Se cree, además, que los componentes SAMC, DDD, TDD y alicina, son los principales responsables de los efectos antitumorales [32].

Distintos estudios realizados principalmente *in vivo* con ratas y también *in vitro* con líneas celulares han demostrado el potencial anticancerígeno de distintos componentes del ajo en distintos tipos de cáncer, como el de mamas, hígado, piel, riñón, útero, próstata y páncreas. Los principales componentes del ajo que se han estudiado y han demostrado esta propiedad son la alicina, aliina, ajoene, DDD, TDD y SAMC, siendo los principales mecanismos de acción la inducción de componentes proapoptóticos y detención del ciclo celular en G2/M, entre otros [33,34].

Neuroprotector

Una revisión sistemática y metaanálisis evaluó el efecto de extractos añejos, crudos, frescos y hervidos de ajo con dosis de 50 mg/kg a 500 mg/kg contra el deterioro cognitivo en modelos animales de enfermedad de Alzheimer (EA). Se observó que el extracto de ajo podría reducir los niveles del péptido β -amiloide y aumentar el nivel de cruces por plataforma en el laberinto de agua de Morris. Por lo que el extracto de ajo podría ser efectivo para aliviar el deterioro cognitivo en modelos animales [35].

También, se ha observado *in vitro* que el aceite de ajo suprime la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en la corteza cerebral con un CI_{50} de 43,5 μ g/mL, además de exhibir propiedades antioxidantes. En este sentido, la alicina posee esta propiedad y se ha demostrado con AChE bovinas, siendo dosis dependiente para su efecto. Además, también ha mostrado tener un efecto protector sobre el daño neuronal por isquemia o ACV [36].

Hepatoprotector y renoprotector

Un estudio *in vivo* realizado en ratas a las que se les indujo daño renal y hepático con aloxano evaluó el efecto hepatoprotector y protector renal, donde se les administró extracto acuoso de ajo de 100 mg/kg y 200 mg/kg al día. Se observó que las ratas tratadas con ajo no presentaron alteraciones en comparación con el control, en marcadores como creatina, urea, aspartato transaminasa (AST) y alanina transaminasa (ALT), las cuales se vieron alteradas en el grupo tratado solo con aloxano. Además, con la dosis de 200 mg/kg se obtuvieron mejores resultados [37].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: Existe la probabilidad de disminuir y aumentar la potencia farmacológica de inhibidores de proteasa en terapia antirretroviral y anticoagulantes respectivamente, por lo que se sugiere consultar al médico tratante antes de consumir la droga vegetal [18,38].

Contraindicaciones: No consumir en personas con hipersensibilidad a esta especie u otras de la familia Amaryllidaceae como la cebolla, cebollín, entre otros. También grandes dosis están contraindicadas en embarazadas y madres lactantes [38].

Efectos secundarios: Principalmente mal olor corporal y bucal asociado a los componentes sulfurados, otros son en menor medida como alergia, dentro de los síntomas destacan urticaria generalizada, angioedema y fotosensibilidad; alteración de la función plaquetaria, irritación de la piel cuando se aplica vía tópica, náuseas y flatulencia [38].

Efectos tóxicos: Se ha reportado en administración prolongada depresión, vómitos, pérdida del apetito, dolor abdominal, diarrea, así como anemia y mucosidad pálida de las membranas, ictericia, alteración del ritmo cardíaco y respiratorio rápidos, debilidad y hemoglobinuria. En hígado de ratas aislado se ha demostrado que dosis de 200 mg/mL puede provocar daños significativos a nivel celular. En ratas el aceite de ajo no mostró genotoxicidad y la dosis sin efectos adversos fue superior a 50 mg/kg por día durante 28 días en estos animales [38,39].

Productos registrados en Chile:

- Rinoplex Comprimidos – Knop Laboratorios - H-870/20 (Ingredientes: *Allium sativum* C6 664 mcL/comprimido, Ammonium carbonicum C6 664 mcL/comprimido, Aralia C6 0,664 mcL/comprimido, Aurum metallicum C6 664 mcL/comprimido, Kalium bichromic C6 664 mcL/comprimido, Sabadilla C6 664 mcL/comprimido) [40].
- Allium Sativa Tintura Madre Solución para gotas orales – Knop Laboratorios - H-999/21 (Ingredientes: *Allium sativa*) [41].
- Flucoccinum Comprimidos – Knop Laboratorios - H-321/18 (Ingredientes: *Allium sativa* C6 0,0625 g/100g, Arsenicum jodatum C6 0,0625 g/100g, Gelsemium C6 0,0625 g/100g, Lachesis C6 0,0625 g/100g) [40].
- Ajo Capsulas Blandas 0,682 mg – Farmacéutica Medcell - N-9/06 – No vigente (Ingredientes: Aceite de bulbo de *Allium sativum* L. 0,682 mg) [40].
- Garlic Bulb Cápsulas 580 mg – Pharmatrade - N-171/02 - No vigente (Ingredientes: Polvo deshidratado de *Allium sativum* 580 mg) [40].
- Kwai Grageas 100 mg – Sanofi - H-354/99 – No vigente (Ingredientes: Polvo deshidratado de *Allium sativum* 100 mg) [40].

Referencias:

1. *Allium sativum* L. [Internet]. WFO. 2023 [citado el 10 de enero del 2023]. Disponible en: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000757248>
2. *Allium sativum*. [Internet]. Anthos. 2012 [citado el 10 de enero del 2023]. Disponible en: <http://www.anthos.es/>

3. Ramírez-Concepción, H. R., Castro-Velasco, L. N., & Martínez-Santiago, E. (2016). Efectos Terapéuticos del Ajo (*Allium Sativum*). *Salud y Administración*, 3 (8), 39-47.
4. Hoffmann, A. (2016). Ajo. En Ediciones Fundación Claudio Gay (Ed.), *Plantas medicinales de uso común en Chile*. (pp. 41-44).
5. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. (2019). *Allii sativi bulbus*, Garlic. European Scientific Cooperative On Phytotherapy.
6. World Health Organization. (1999). *Bulbus Allii Cepae*, WHO monographs on selected medicinal plants (pp. 16-32)
7. Shang, A., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Mavumengwana, V., & Li, H. B. (2019). Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods* (Basel, Switzerland), 8(7), 246. <https://doi.org/10.3390/foods8070246>
8. Garlic (Herb/Suppl). [Internet]. Medscape. 2023 [citado el 13 de enero del 2023]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/ail-ajo-garlic-344474#2>
9. Shang, A., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Mavumengwana, V., & Li, H. B. (2019). Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods* (Basel, Switzerland), 8(7), 246. <https://doi.org/10.3390/foods8070246>
10. Hiramatsu, K., Tsuneyoshi, T., Ogawa, T., & Morihara, N. (2016). Aged garlic extract enhances heme oxygenase-1 and glutamate-cysteine ligase modifier subunit expression via the nuclear factor erythroid 2-related factor 2-antioxidant response element signaling pathway in human endothelial cells. *Nutrition research* (New York, N.Y.), 36(2), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.09.018>
11. Kang, J. S., Kim, S. O., Kim, G. Y., Hwang, H. J., Kim, B. W., Chang, Y. C., Kim, W. J., Kim, C. M., Yoo, Y. H., & Choi, Y. H. (2016). An exploration of the antioxidant effects of garlic saponins in mouse-derived C2C12 myoblasts. *International journal of molecular medicine*, 37(1), 149–156. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2398>
12. Gyawali, D., Vohra, R., Orme-Johnson, D., Ramaratnam, S., & Schneider, R. H. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis of Ayurvedic Herbal Preparations for Hypercholesterolemia. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 57(6), 546. <https://doi.org/10.3390/medicina57060546>
13. Sun, Y. E., Wang, W., & Qin, J. (2018). Anti-hyperlipidemia of garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein: A meta-analysis. *Medicine*, 97(18), e0255. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010255>
14. Zadhoush, R., Alavi-Naeini, A., Feizi, A., Naghshineh, E., & Ghazvini, M. R. (2021). The effect of garlic (*Allium sativum*) supplementation on the lipid parameters and blood pressure levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Phytotherapy research : PTR*, 35(11), 6335–6342. <https://doi.org/10.1002/ptr.7282>
15. Ashraf, R., Sarwar, M., Kamil, N., Wahid, S., & Qureshi, A. (2022). Analysis of dose and duration dependent effects of *Allium sativum* Linn and other hypocholesterolemic agents exhibited on dyslipidemia in patients with essential hypertension. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 35(3), 777–784.

16. Laffin, L. J., Bruemmer, D., Garcia, M., Brennan, D. M., McErlean, E., Jacoby, D. S., Michos, E. D., Ridker, P. M., Wang, T. Y., Watson, K. E., Hutchinson, H. G., & Nissen, S. E. (2023). Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *Journal of the American College of Cardiology*, 81(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013>
17. Xiong, X. J., Wang, P. Q., Li, S. J., Li, X. K., Zhang, Y. Q., & Wang, J. (2015). Garlic for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 22(3), 352–361. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.12.013>
18. Ried K. (2016). Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. *The Journal of nutrition*, 146(2), 389S–396S. <https://doi.org/10.3945/jn.114.202192>
19. Wlosinska, M., Nilsson, A. C., Hlebowicz, J., Hauggaard, A., Kjellin, M., Fakhro, M., & Lindstedt, S. (2020). The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process - a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02932-5>
20. Zadhoush, R., Alavi-Naeini, A., Feizi, A., Naghshineh, E., & Ghazvini, M. R. (2021). The effect of garlic (*Allium sativum*) supplementation on the lipid parameters and blood pressure levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Phytotherapy research : PTR*, 35(11), 6335–6342. <https://doi.org/10.1002/ptr.7282>
21. Shang, A., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Mavumengwana, V., & Li, H. B. (2019). Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods (Basel, Switzerland)*, 8(7), 246. <https://doi.org/10.3390/foods8070246>
22. Nouruzi, S., Vasheghani Farahani, A., Rezaeizadeh, H., Ghafouri, P., Ghorashi, S. M., & Omid, N. (2022). Platelet Aggregation Inhibition: An Evidence-Based Systematic Review on the Role of Herbs for Primary Prevention Based on Randomized Controlled Trials. *Iranian journal of medical sciences*, 47(6), 505–516. <https://doi.org/10.30476/IJMS.2021.91328.2247>
23. Wojcikowski, K., Myers, S., & Brooks, L. (2007). Effects of garlic oil on platelet aggregation: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Platelets*, 18(1), 29–34. <https://doi.org/10.1080/09537100600800636>
24. Zardast, M., Namakin, K., Esmaelian Kaho, J., & Hashemi, S. S. (2016). Assessment of antibacterial effect of garlic in patients infected with *Helicobacter pylori* using urease breath test. *Avicenna journal of phytomedicine*, 6(5), 495–501.
25. Guo Y. (2014). Experimental study on the optimization of extraction process of garlic oil and its antibacterial effects. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM*, 11(2), 411–414. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v11i2.27>
26. Li, W. R., Shi, Q. S., Dai, H. Q., Liang, Q., Xie, X. B., Huang, X. M., Zhao, G. Z., & Zhang, L. X. (2016). Antifungal activity, kinetics and molecular mechanism of action

- of garlic oil against *Candida albicans*. *Scientific reports*, 6, 22805. <https://doi.org/10.1038/srep22805>
27. Anthony, J. P., Fyfe, L., & Smith, H. (2005). Plant active components - a resource for antiparasitic agents?. *Trends in parasitology*, 21(10), 462–468. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2005.08.004>
 28. Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I., Flores-Gutiérrez, E. O., Reyes-Grajeda, J. P., Carrera-Quintanar, L., & Ortuño-Sahagún, D. (2015). Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *Journal of immunology research*, 2015, 401630. <https://doi.org/10.1155/2015/401630>
 29. Chandrashekar PM, Prashanth KV, Venkatesh YP. Isolation, structural elucidation and immunomodulatory activity of fructans from aged garlic extract. *Phytochemistry*. 2011 Feb;72(2-3):255-264. DOI: 10.1016/j.phytochem.2010.11.015. PMID: 21168173
 30. Wang, Y., Wu, Y., Fu, P., Zhou, H., Guo, X., Zhu, C., Tu, Y., Wang, J., Li, H., & Chen, Z. (2022). Effect of garlic essential oil in 97 patients hospitalized with covid-19: A multi-center experience. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 35(4), 1077–1082.
 31. Rouf, R., Uddin, S. J., Sarker, D. K., Islam, M. T., Ali, E. S., Shilpi, J. A., Nahar, L., Tiralongo, E., & Sarker, S. D. (2020). Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends in food science & technology*, 104, 219–234. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.08.006>
 32. Wang, Y., Huang, P., Wu, Y., Liu, D., Ji, M., Li, H., & Wang, Y. (2022). Association and mechanism of garlic consumption with gastrointestinal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Oncology letters*, 23(4), 125. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13245>
 33. Tsubura, A., Lai, Y. C., Kuwata, M., Uehara, N., & Yoshizawa, K. (2011). Anticancer effects of garlic and garlic-derived compounds for breast cancer control. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 11(3), 249–253. <https://doi.org/10.2174/187152011795347441>
 34. Mondal, A., Banerjee, S., Bose, S., Mazumder, S., Haber, R. A., Farzaei, M. H., & Bishayee, A. (2022). Garlic constituents for cancer prevention and therapy: From phytochemistry to novel formulations. *Pharmacological research*, 175, 105837. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105837>
 35. Luo, J. F., Dong, Y., Chen, J. Y., & Lu, J. H. (2021). The effect and underlying mechanisms of garlic extract against cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental animal studies. *Journal of ethnopharmacology*, 280, 114423. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114423>
 36. El-Saber Batiha, G., Magdy Beshbishy, A., G Wasef, L., Elewa, Y. H. A., A Al-Sagan, A., Abd El-Hack, M. E., Taha, A. E., M Abd-Elhakim, Y., & Prasad Devkota, H. (2020). Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrients*, 12(3), 872. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>

37. Aprioku, J. S., & Amah-Tariah, F. S. (2017). Garlic (*Allium sativum* L.) Protects Hepatic and Renal Toxicity of Alloxan in Rats. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 17(6), 1–7. <https://doi.org/10.9734/JPRI/2017/34909>
38. Borrelli, F., Capasso, R., & Izzo, A. A. (2007). Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Molecular nutrition & food research*, 51(11), 1386–1397. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700072>
39. Lin, Y. E., Lin, M. H., Yeh, T. Y., Lai, Y. S., Lu, K. H., Huang, H. S., Peng, F. C., Liu, S. H., & Sheen, L. Y. (2022). Genotoxicity and 28-day repeated dose oral toxicity study of garlic essential oil in mice. *Journal of traditional and complementary medicine*, 12(6), 536–544. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2022.05.001>
40. Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 08 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Cardo Mariano



Fig.1 Inflorescencias y brácteas de *Silybum marianum* (L.) Gaertn [1].



Fig.2 Hojas de *Silybum marianum* (L.) Gaertn[1].

Nombre científico: *Silybum marianum* (L.) Gaertn [2].

Sinonimias: *Carduus mariae* Crantz, *Carduus marianus* L, *Carthamus maculatum* (Scop.) Lam, *Cirsium maculatum* Scop, *Mariana lactea* Hill, *Mariana mariana* (L.) Hill, *Silybum maculatum* (Scop.) Moench, *Silybum mariae* (Crantz) Gray [2].

Nombres comunes: Cardo Mariano, Cardo Lechero y Milk Thistle [3,4].

Familia: Asteraceae [2].

Distribución geográfica: Es nativa del mediterráneo y ha sido introducida en Sudamérica y Norteamérica, Oceanía, África y Asia; adaptándose a climas moderadamente subtropicales [4,5].

Descripción: Planta herbácea de carácter anual o bianual de hasta 2 m de altura, con tallos glabros y acanalados. Su fruto es un aquenio glabro de superficie lisa, ovoide y marrón. Posee vilano de color blanco. Sus inflorescencias son en capítulos terminales y solitarios con brácteas espinosas-ciliadas con base oblonga; las flores tubulares poseen corola púrpura y tubo filiforme blanquecino. Las hojas son alternas, pecioladas en la base y sésiles en la terminación, color verde pálido y moteadas con blanco, lobuladas y con margen espinoso y glabros [6,7,8].

Droga vegetal: Fruto maduro y desecado, desprovisto de vilano, y semillas [3,9].

Composición química general y principios activos: Principalmente una mezcla de flavolignanos denominados silimarinas (1,5 a 3% en el fruto), de los cuales destacan las silibinas A y B (entre un 50% y 60%) y sus isómeros isosilibinas A y B (en un 5 %); silicristina (en un 20%) y silidianina (en un 10%) [4,6,9].

Otros componentes identificados son la apigenina, silibonol, deshidrosilibina, desoxisilicistina, desoxisilidianina, silandrina, silibinoma, silihermina y neosilihermina [4].

Contiene entre un 20% a 31% de aceite esencial, el cual contiene ácidos grasos como el ácido linoleico, ácido oleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido esteárico [4].

El contenido mínimo en la droga vegetal de silimarinas, expresada en silibina, es de un 1,5% respecto a la droga seca [3].

Usos populares: En patologías hepáticas como hígado graso, hepatitis, cirrosis y como hepatoprotector [10].

Usos en la terapéutica: Tratamiento de daño hepático inducido por alcohol, drogas y toxinas, y como coadyuvante en pacientes con afecciones hepáticas inflamatorias agudas y crónicas, así como en cirrosis [6,11].

Efectos farmacológicos:

Hepatoprotector

Revisiones sistemáticas con metaanálisis han evaluado la eficacia de la droga vegetal en distintas enfermedades hepáticas, con dosis de silimarinas que varían de 210 mg a 800 mg diarios y silibina de 188 mg a 282 mg con duración de intervención de 1 semana a 1 año, mostrando que no existen reducciones significativas en los niveles enzimáticos hepáticos alterados como AST y ALT. Así, no hubo reducción en la mortalidad, mejoras en los marcadores hepáticos y en las biopsias hepáticas. Además, la asociación con otros nutrientes no mostró diferencias significativas en los resultados. Sin embargo, un metaanálisis que evaluó la eficacia de la terapia profiláctica con silimarinas en la prevención del daño hepático causado por la farmacoterapia antituberculosa, los cuales incluyeron un total de 1198 pacientes con dosis de silimarinas de 200 mg a 420 mg al día por un periodo de intervención de 2 a 8 semanas, observó una eficacia moderada, con un efecto hepatoprotector demostrado en una disminución en los niveles de ALT y AST. Además, a partir de la semana 4 redujo significativamente la aparición de daño hepático [12,14,15].

Ensayos clínicos controlados y aleatorizados no incluidos en las revisiones anteriores han evaluado el efecto de las silimarinas y silibina estandarizadas en dosis de 140 mg a 700 mg 1 a 3 veces al día con tiempos de tratamiento que van desde 1 semana a 1 año para el primero y dosis de 70 mg 1 vez al día durante 8 semanas para el segundo, en distintas enfermedades hepáticas como hígado graso no alcohólico y daño hepático inducido por fármacos como quimioterapéuticos y antituberculosos; han mostrado en general mejoras leves a significativas a nivel histológico hepático, pero disminuciones leves o insignificantes en parámetros bioquímicos hepáticos como ALT y AST [16-20].

Hipoglicemiante e hipolipidémico

Un ensayo clínico paralelo, triple ciego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó los efectos de las silimarinas en el perfil glicémico y lipídico en pacientes con diabetes mellitus tipo II (DMII) a los que se les administró 140 mg de silimarinas tres veces al día por 45 días, observando una reducción significativa en la glicemia en ayunas, insulina, HOMA-IR, los triglicéridos (TG), el colesterol total (CT) y LDL. También hubo un aumento significativo en los niveles de HDL [21].

Otro ensayo clínico doble-cego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó la eficacia de 200 mg al día de silimarinas en pacientes tratados con glibenclamida, durante 120 días. Se observó que el tratamiento con silimarinas redujo significativamente los picos de glicemia en ayunas y postprandial, al igual que lo hizo con la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el IMC [22].

Otro ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó la eficacia del extracto de semilla de cardo mariano en pacientes con DMII a los que se les administró una tableta con 200 mg de silimarinas 3 veces al día más la terapia convencional durante 4 meses. Se observó que hubo una disminución de la HbA1c, glicemia en ayunas, CT, LDL, TG, AST y ALT [23].

Antioxidante

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo investigó el efecto del cardo mariano en la reducción del estrés oxidativo y complicaciones hepáticas en pacientes con esclerosis múltiple que poseen una farmacoterapia con fingolimod. Éstos recibieron 140 mg de silimarinas de un extracto seco de cardo mariano una vez al día con las comidas durante 6 meses. Al finalizar se observó en el grupo intervenido tuvo un aumento significativo en la capacidad antioxidante total y de grupos tioles en el suero sanguíneo [24].

Un ensayo clínico paralelo triple ciego, aleatorizado y controlado con placebo estudió el efecto de la suplementación con 140 mg de silimarinas tres veces al día durante 45 días en los índices de estrés oxidativo y proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) en pacientes con DMII. Se observó una reducción significativa en los niveles de hs-CRP y malonaldehído. Por otra parte, hubo un aumento significativo en la actividad de enzimas antioxidantes [25].

Nefroprotector

Un ensayo clínico fase II evaluó la eficacia de 140 mg de silimarinas 3 veces al día durante 3 meses en la prevención de la progresión de la nefropatía diabética en pacientes con DMII. Al finalizar se observó una disminución significativa del cociente urinario de albúmina. Igualmente, hubo una reducción significativa en los niveles urinarios de marcadores proinflamatorios [26].

Otro ensayo clínico piloto, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó el efecto de la administración de silimarinas sobre la nefrotoxicidad inducida por cisplatino en 30 pacientes, a los cuales se les administró una tableta de 140 mg de silimarinas patentada

(Liverherb®) tres veces al día por 21 días. Al finalizar la intervención se observó que la incidencia de insuficiencia renal aguda y la magnitud de pérdida urinaria de magnesio y potasio no difirió con el placebo [27].

Antiinflamatorio

Un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado evaluó el efecto antiinflamatorio de las silimarinas en pacientes con osteoartritis de rodilla comparado con el efecto de AINEs como piroxicam y meloxicam. Se les administró 300 mg al día de silimarinas durante 8 semanas. Al finalizar la intervención se observó una reducción significativa con silimarinas en los niveles séricos de interleucinas proinflamatorias, y componentes del complemento C3 y C4, tanto administrada sola como con piroxicam [28].

Otro ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico evaluó el efecto de la silibina en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, los cuales recibieron 120 mg de silibina dos veces al día, junto con el tratamiento regular durante 16 semanas. Al finalizar los investigadores observaron que la silibina produjo una disminución significativa en los niveles de la tasa de sedimentación eritrocítica, interleucinas y citocinas proinflamatorias, anti-CCP, hs-CRP [29].

Anticancerígeno

Estudios *in vitro* han demostrado sus propiedades anticancerígenas en líneas celulares de cáncer cervical, colon, mamas, próstata, oral, pulmonar, páncreas e hígado, también contando estos últimos cuatro con estudios *in vivo* en ratas. Los ensayos principalmente se han realizado con silimarina y silibina, donde se destaca una acción dosis dependiente de éstos, donde los principales mecanismos de acción son, por ejemplo, la disminución de potencial de membrana mitocondrial y aumento de los niveles de citocromo C y disminución de la viabilidad celular e inhibición, observándose en la inhibición del crecimiento de lesiones cancerosas y aumento de componentes proapoptóticos [30-39].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: Se ha informado de que las silimarinas disminuyen, aunque no de manera significativa, la actividad de las enzimas del citocromo P-450, la enzima UDP-glucuronosiltransferasa y reduce el transporte de la glicoproteína P, produciendo alteración de la C_{max} y AUC de algunos fármacos como irinotecan, metronidazol, indinavir, pirazinamida, digoxina, deferiprona, raloxifeno, simeprevir y warfarina, entre otros [40,41].

Contraindicaciones: No administrar en personas con hipersensibilidad a esta especie u otra de la familia Asteraceae como manzanilla, caléndula y girasol, entre otros. También, no utilizar en personas con cáncer de mama, endometriosis, cáncer de ovario, cáncer de útero y fibromas uterinos por contenido de fitoestrógenos e interacción con quimioterapéuticos [42].

Efectos secundarios: Generalmente es bien tolerado, pero se han informado casos de gastroenteritis, diarrea, dolor de cabeza, prurito y rash cutáneo [43].

Efectos tóxicos: En general los ensayos clínicos han demostrado que no hay efectos tóxicos a la dosis habitualmente utilizada de 140 mg tres veces al día. Además, en mujeres embarazadas la administración de silimarinas resultó ser segura, no así en ratas donde fue teratogénico. En estos animales también se han observado cambios no significativos en la calidad espermática, tamaño del timo y peso, a dosis altas de silimarinas (570 mg/kg, 1180 mg/kg y 2520 mg/kg) [44].

Productos registrados en Chile:

- Complejo Armónico N° 7, Aesculus Compuesto Solución Oral Para Gotas. – Laboratorios Biosphare S.A - H-1100/19 – Vigente (Ingredientes: Aesculus T.M. 20 mL/100mL, Arnica Montana D1 20 mL/100mL, Clematis Vitalba D3 20 mL/100mL, Hamamelis T.M. 20 mL/100MI, Silybum marianum T.M. 20 mL/100mL) [45].
- Hepar Compositum N Solución Inyectable – Productos Farmacéuticos Heel Chile LTDA. - H-1149/19 – Vigente (Ingredientes: Acidum Alpha-ketoglutaricum D10 22 mg, Acidum DL-alpha-liponicum D8 22 mg, Acidum DL-malicum D10 22 mg, Acidum fumaricum D10 22 mg, Acidum oroticum D6 22 mg, Avena sativa D6 22 mg, Calcium carbonicum hahnemanni D28 22 mg, Chelidonium majus D5 22 mg, Chinchona pubescens D4 22 mg, Colon suis D10 22 mg, Cyanocobalaminium D4 22 mg, Cynara scolymus D6 22 mg, Doudenum suis D10 22 mg, Hepar suis D8 22 mg, Histaminum D10 22 mg, Lycopodium clavatum D4, Natrium Diethyloxalaceticum D10 22 mg, Pankreas suis D10 22 mg, Silybum marianum D3 22 mg, Sulfur D13 22 mg, Taraxacum officinale D4 22 mg, Thymus suis D10 22 mg, Veratrum álbum D4 22 mg, Vesica Fellea suis D10 22 mg) [45].
- Hepeel N Comprimidos Sublinguales – Productos Farmacéuticos Heel Chile LTDA. - H-1088/22 – Vigente (Ingredientes: Chelidonium majus D6 30 mg, Cinchona pubescens D3 30 mg, Citrullus colocynthis D6 90 mg, Lycopodium clavatum D3 30 mg, Myristica fragans D4 30 mg, Phosphorus D6 15 mg, Silybum marianum D2 15 mg, Veratrum álbum D6 60 mg) [45].
- Silhepat Cápsulas 100 mg – Farmacéutica Medcell - N-226/03 – No vigente (Ingredientes: *Silybum marianum L.* extracto seco de frutos 100 mg) [45].
- Milk Thistle Cápsulas 200 mg – Compañía de Nutrición General - N-225/18 – No vigente (Ingredientes: Extracto seco estandarizado de frutos de *Silybum marianum L.* 200 mg) [45].
- Legalon Forte Cápsulas – Bayer - N-356/09 – No vigente (Ingredientes: Extracto seco estandarizado de frutos de *Silybum marianum L.* 180 mg) [45].
- Liv-Guard Cápsulas – Nature's Chile - H-703/00 – No vigente (Ingredientes: Extracto seco estandarizado de frutos de *Silybum marianum* 175 mg, Polvo de frutos de *Silybum marianum* 325 mg) [45].
- Carduus Marianus T.M Solución Para Gotas Orales – Laura Ximena Polanco Gonzalez - N-118/01 – No vigente (Ingredientes: Silybum marianum T.M 100 mL/100mL) [45].

Referencias:

1. Cardo Mariano (*Silybum marianum*). [Internet]. iNaturalist. 2023. [Citado el 19 de abril del 2023]. Disponible en: https://inaturalist.mma.gob.cl/observations?place_id=7182&taxon_id=52586
2. *Silybum marianum* (L.) Gaertn. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [Citado el 19 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/2711064>
3. Monografía de Cardo mariano. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2023 [Citado el 19 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/cardo-mariano.html>
4. Qavami, N., NAGHDI, B. H., Labbafi, M. R., & Mehrafarin, A. (2013). A review on pharmacological, cultivation and biotechnology aspects of milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.).
5. Abenavoli, L., Izzo, A. A., Milić, N., Cicala, C., Santini, A., & Capasso, R. (2018). Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytotherapy research : PTR*, 32(11), 2202–2213. <https://doi.org/10.1002/ptr.6171>
6. World Health Organization (2002). Fructus Schisandrae. En World Health Organization (Ed.), WHO monographs on selected medicinal plants. (Vol 2, pp 300-316)
7. *Sylibum marianum*. [Internet]. Flora Ibérica. 2015 [Citado el 19 de abril del 2023]. Disponible en: http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/16_159_015_Silybum.pdf
8. *Silybum marianum* (L.) Gaertn. [Internet]. WFO. 2023 [Citado el 19 de abril del 2023]. Disponible en: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000014591>
9. Csupor, D., Csorba, A., & Hohmann, J. (2016). Recent advances in the analysis of flavonolignans of *Silybum marianum*. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 130, 301–317. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.05.034>
10. Achufusi, T. G. O., & Patel, R. K. (2022). Milk Thistle. In StatPearls. StatPearls Publishing.
11. European Medicines Agency. (2018). Assessment report on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf
12. de Avelar, C. R., Pereira, E. M., de Farias Costa, P. R., de Jesus, R. P., & de Oliveira, L. P. M. (2017). Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. *World journal of gastroenterology*, 23(27), 5004–5017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>
13. Shi, Z., Wu, J., Yang, Q., Xia, H., Deng, M., & Yang, Y. (2020). Efficacy and safety of milk thistle preventive treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(52), e23674. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023674>
14. Tao, L., Qu, X., Zhang, Y., Song, Y., & Zhang, S. X. (2019). Prophylactic Therapy of Silymarin (Milk Thistle) on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-

- Analysis of Randomized Controlled Trials. Canadian journal of gastroenterology & hepatology, 2019, 3192351. <https://doi.org/10.1155/2019/3192351>
15. Jacobs, B. P., Dennehy, C., Ramirez, G., Sapp, J., & Lawrence, V. A. (2002). Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. The American journal of medicine, 113(6), 506–515. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01244-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01244-5)
 16. Moezian, G. S. A., Javadinia, S. A., Sales, S. S., Fanipakdel, A., Elyasi, S., & Karimi, G. (2022). Oral silymarin formulation efficacy in management of AC-T protocol induced hepatotoxicity in breast cancer patients: A randomized, triple blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 28(4), 827–835. <https://doi.org/10.1177/10781552211006182>
 17. Navarro, V. J., Belle, S. H., D'Amato, M., Adfhal, N., Brunt, E. M., Fried, M. W., Reddy, K. R., Wahed, A. S., Harrison, S., & Silymarin in NASH and C Hepatitis (SyNCH) Study Group (2019). Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. PloS one, 14(9), e0221683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221683>
 18. Ahmed, S., Ullah, N., Parveen, S., Javed, I., Jalil, N. A. C., Murtey, M. D., Sheikh, I. S., Khan, S., Ojha, S. C., & Chen, K. (2022). Effect of Silymarin as an Adjunct Therapy in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Hepatitis C Patients: A Miniature Clinical Trial. Oxidative medicine and cellular longevity, 2022, 9199190. <https://doi.org/10.1155/2022/9199190>
 19. Gu, J., Tang, S. J., Tan, S. Y., Wu, Q., Zhang, X., Liu, C. X., Gao, X. S., Yuan, B. D., Han, L. J., Gao, A. P., Wu, M. Y., Huang, L. H., Ma, J., & Xiao, H. P. (2015). An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury. International journal of clinical and experimental medicine, 8(3), 4320–4327.
 20. Wah Kheong, C., Nik Mustapha, N. R., & Mahadeva, S. (2017). A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 15(12), 1940–1949.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.016>
 21. Ebrahimpour-Koujan, S., Gargari, B. P., Mobasser, M., Valizadeh, H., & Asghari-Jafarabadi, M. (2018). Lower glycemic indices and lipid profile among type 2 diabetes mellitus patients who received novel dose of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplement: A Triple-blinded randomized controlled clinical trial. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 44, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.050>
 22. Hussain S. A. (2007). Silymarin as an adjunct to glibenclamide therapy improves long-term and postprandial glycemic control and body mass index in type 2 diabetes. Journal of medicinal food, 10(3), 543–547. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.089>
 23. Huseini, H. F., Larijani, B., Heshmat, R., Fakhrzadeh, H., Radjabipour, B., Toliat, T., & Raza, M. (2006). The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical

- trial. *Phytotherapy research* : PTR, 20(12), 1036–1039. <https://doi.org/10.1002/ptr.1988>
24. Ghiasian, M., Nafisi, H., Ranjbar, A., Mohammadi, Y., & Ataei, S. (2021). Antioxidative effects of silymarin on the reduction of liver complications of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A clinical trial study. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 35(8), e22800. <https://doi.org/10.1002/jbt.22800>
 25. Ebrahimpour Koujan, S., Gargari, B. P., Mobasser, M., Valizadeh, H., & Asghari-Jafarabadi, M. (2015). Effects of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplementation on antioxidant status and hs-CRP in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 22(2), 290–296. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.12.010>
 26. Fallahzadeh, M. K., Dormanesh, B., Sagheb, M. M., Roozbeh, J., Vessal, G., Pakfetrat, M., Daneshbod, Y., Kamali-Sarvestani, E., & Lankarani, K. B. (2012). Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 60(6), 896–903. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.005>
 27. Shahbazi, F., Sadighi, S., Dashti-Khavidaki, S., Shahi, F., Mirzania, M., Abdollahi, A., & Ghahremani, M. H. (2015). Effect of Silymarin Administration on Cisplatin Nephrotoxicity: Report from A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytotherapy research : PTR*, 29(7), 1046–1053. <https://doi.org/10.1002/ptr.5345>
 28. Hussain, S. A., Jassim, N. A., Numan, I. T., Al-Khalifa, I. I., & Abdullah, T. A. (2009). Anti-inflammatory activity of silymarin in patients with knee osteoarthritis. A comparative study with piroxicam and meloxicam. *Saudi medical journal*, 30(1), 98–103.
 29. Hussain, S. A., Mortada, A. H., Jasim, N. A. y Gorial, F. I. (2016). Silibinin mejora los efectos del metotrexato en pacientes con artritis reumatoide activa: estudio clínico piloto. *Revista médica de Omán*, 31(4), 263–269. <https://doi.org/10.5001/omj.2016.52>
 30. Faixová, D., Ratvaj, M., Maruščáková, I. C., Hrková, G., Karaffová, V., Faixová, Z., & Mudroňová, D. (2023). Silybin Showed Higher Cytotoxic, Antiproliferative, and Anti-Inflammatory Activities in the CaCo Cancer Cell Line while Retaining Viability and Proliferation in Normal Intestinal IPEC-1 Cells. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(2), 492. <https://doi.org/10.3390/life13020492>
 31. Mombeni, M., Saki, G., Khorsandi, L., & Bavarsad, N. (2018). Effects of Silymarin-Loaded Nanoparticles on HT-29 Human Colon Cancer Cells. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 54(1), 1. <https://doi.org/10.3390/medicina54010001>
 32. Yu, H. C., Chen, L. J., Cheng, K. C., Li, Y. X., Yeh, C. H., & Cheng, J. T. (2012). Silymarin inhibits cervical cancer cell through an increase of phosphatase and tensin homolog. *Phytotherapy research : PTR*, 26(5), 709–715. <https://doi.org/10.1002/ptr.3618>

33. Won, D. H., Kim, L. H., Jang, B., Yang, I. H., Kwon, H. J., Jin, B., Oh, S. H., Kang, J. H., Hong, S. D., Shin, J. A., & Cho, S. D. (2018). In vitro and in vivo anti-cancer activity of silymarin on oral cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 40(5), 1010428318776170. <https://doi.org/10.1177/1010428318776170>
34. Patel, P., Raval, M., Manvar, A., Airao, V., Bhatt, V., & Shah, P. (2022). Lung cancer targeting efficiency of Silibinin loaded Poly Caprolactone /Pluronic F68 Inhalable nanoparticles: In vitro and In vivo study. *PloS one*, 17(5), e0267257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267257>
35. Nambiar, D., Prajapati, V., Agarwal, R., & Singh, R. P. (2013). In vitro and in vivo anticancer efficacy of silibinin against human pancreatic cancer BxPC-3 and PANC-1 cells. *Cancer letters*, 334(1), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.09.004>
36. Ramakrishnan, G., Lo Muzio, L., Elinos-Báez, C. M., Jagan, S., Augustine, T. A., Kamaraj, S., Anandakumar, P., & Devaki, T. (2009). Silymarin inhibited proliferation and induced apoptosis in hepatic cancer cells. *Cell proliferation*, 42(2), 229–240. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2008.00581.x>
37. Yassin, N. Y. S., AbouZid, S. F., El-Kalaawy, A. M., Ali, T. M., Almeahadi, M. M., & Ahmed, O. M. (2022). Silybum marianum total extract, silymarin and silibinin abate hepatocarcinogenesis and hepatocellular carcinoma growth via modulation of the HGF/c-Met, Wnt/ β -catenin, and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 145, 112409. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112409>
38. Si, L., Fu, J., Liu, W., Hayashi, T., Nie, Y., Mizuno, K., Hattori, S., Fujisaki, H., Onodera, S., & Ikejima, T. (2020). Silibinin inhibits migration and invasion of breast cancer MDA-MB-231 cells through induction of mitochondrial fusion. *Molecular and cellular biochemistry*, 463(1-2), 189–201. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03640-6>
39. Kacar, S., Bektur Aykanat, N. E. y Sahinturk, V. (2020). La silimarina inhibió las células DU145 activando la proteína SLIT2 y suprimiendo la expresión de CXCR4. *Oncología médica (Northwood, Londres, Inglaterra)*, 37(3), 18. <https://doi.org/10.1007/s12032-020-1343-4>
40. Wu, J. W., Lin, L. C., & Tsai, T. H. (2009). Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *Journal of ethnopharmacology*, 121(2), 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.10.036>
41. Milk thistle Interactions. [Internet]. Drugs.com. 2023 [Citado el 22 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.drugs.com/drug-interactions/milk-thistle.html>
42. Milk Thistle (Herb/Suppl). [Internet]. Medscape. 2023 [Citado el 22 de abril del 2023]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/carduus-marianum-holy-thistle-milk-thistle-344521#5>
43. Achufusi, T. G. O. (2022, 12 septiembre). Milk Thistle. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541075/#_NBK541075_pubdet_
44. Soleimani, V., Delghandi, P. S., Moallem, S. A., & Karimi, G. (2019). Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review. *Phytotherapy research : PTR*, 33(6), 1627–1638. <https://doi.org/10.1002/ptr.6361>

Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023
[citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Chuchuhuasi



Fig.1 Corteza de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq [1].



Fig.2 Corteza y hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq [1].

Nombre científico: *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq [2].

Sinonimias: *Celastrus macrocarpus* Ruiz & Pav, *Haenkea macrocarpa* Steud, *Haenkea multiflora* Ruiz & Pav, *Maytenus tarapotensis* Briq [2].

Nombres comunes: Chuchuhuasi, Chuchuwasha o Chuchasha, Chocha Huasha, Chuchuhasca [3,7].

Familia: Celastraceae [2].

Distribución geográfica: Es nativa de la región amazónica del Perú, encontrándose también ampliamente distribuida en las zonas selváticas de Bolivia, Ecuador, Colombia, Venezuela y Brasil [4,5].

Descripción: Tiene ramas verticiladas con hojas enteras coriáceas que miden entre 10 y 20 cm, elípticas, acuminadas y lustrosas en el haz. Tiene inflorescencia axilar, con flores diminutas cuyo cáliz es colorido, pétalos obovados y blanquecinos [3,6].

Droga vegetal: Corteza, raíz y hojas [6, 7].

Composición química general y principios activos: Se destacan sesquiterpenos como 1 α ,6 β ,8 β ,15-tetraacetoxi-9 α -benzoiloxi-4 β -hidroxi- β -dihidroagarofurano, triterpenos

tetracíclicos del damarano como 24-(E)-3-oxo-dammara-20,24-dien-26-ol, 24-(E)-3-oxo-dammara-20,24-dien-26-al, 24-(E)-3-oxo-dammara-23 α -hidroxi-20,24-dien-26-al, 24-(E)-3-oxo-dammara-6 β -hidroxi-20,24-dien-26-al, 24-(E)-3-oxo-dammara-6 β -hidroxi-20,24-dien-26-ol, 23-(Z)-3,25-dioxo-25-nor-dammara-20,24-dien, ácido 24-(E)-3-oxo-22-hidroxi-23-metileno-dammara-20,24-dien-26-oico y ácido 24-(Z)-3-oxo-dammara-20(21),24-dien-27-oico, y lupano como 3-(E)-cafeoilbetulina, 3-(Z)-cis-cumaroilbetulina, nepeticina y lupeol, y pentacíclicos como el celastrol, pristimerina, tingenona, fridelina, canofilol, escutonia, vitideasina, macrocarpina A, B, C y D, ácido ortosfénico, ácido macrocarpoico A y B, ácido maitenfólico, ácido 22-epi-triptotriterpenónico A y macrocarpol A. [8]

También se ha informado la presencia de maitenina y evoniato en esta especie, junto con ácidos fenólicos como epicatequina, epigalocatequina, catequina y procianidina B1 y B2. [5,9].

Usos populares: Antirreumático, afrodisíaco, antidiarreico, antimalárico, antihelmíntico y anticatarral [3,8].

Usos en la terapéutica: No hay evidencia.

Efectos farmacológicos:

Analgésico y antiinflamatorio

Un estudio *in vivo* realizado con ratas a las que se les administró un extracto etanólico de hojas de chuchuhuasi en dosis de 1 g/kg y 1,5 g/kg, y comparó con tramadol, observó que el tiempo de latencia en la prueba de retirada de la cola fue de 2,78 s y 2,46 s para la primera y segunda dosis, respectivamente, respecto tramadol con un tiempo de 2,03 s [10].

Otro estudio en el que se evaluó el efecto antinocioceptivo a través de la prueba de contorsiones abdominales en el que se les administró a las ratas extracto etanólico de hojas de chuchuhuasi en dosis de 2 g/kg y comparó con tramadol y diclofenaco, observó que el porcentaje de inhibición de conducta nociceptiva fue de 34%, 77%, 55% respectivamente, y se llegó a la conclusión de que los compuestos de las hojas de chuchuhuasi interfieren en la vía neurogénica del dolor en la actividad antinocioceptiva [11].

En otro estudio se evaluó la actividad antiinflamatoria a través de la prueba de edema de la pata de carragenano con extracto etanólico de hojas de chuchuhuasi en dosis de 500 mg/kg a 1,5 g/kg, comparado con diclofenaco. Se observó un efecto antiinflamatorio mayor al diclofenaco en los animales que recibieron 1,25 g/kg de droga vegetal [12].

El triterpeno pentacíclico celastrol es el principal componente con actividad antiinflamatoria de la especie. *in vitro* se ha demostrado que inhibe la liberación de componentes proinflamatorios. *in vivo* en ratas se vio la eficacia en disminuir la liberación de IL-1 β y TNF- α , las cuales están relacionadas con la progresión de la artritis reumatoide. Otro componente, la 3-(E)-cafeoilbetulina, ha mostrado la capacidad para inhibir la producción de óxido nítrico y formación de prostaglandina E2. También, el lupeol ha demostrado actividad anti-neuroinflamatoria [8].

Antibacteriano y antifúngico

El extracto etanólico de la raíz ha mostrado actividad *in vitro* contra las cepas *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*, siendo mayor con las primeras cinco antes mencionadas. Esta actividad fue comparable al ciprofloxacino que se utilizó como estándar en el estudio contra bacterias. Por otra parte, el triterpeno pentacíclico escutonia, presente en la corteza, ha mostrado una fuerte actividad contra variadas cepas grampositivo y moderada actividad citotóxica sobre ciertas líneas celulares. Se ha mostrado que fridolina posee actividad contra *Mycobacterium madagascariense* y *Mycobacterium indicus pranii*, también inhibe el crecimiento de varias especies bacterianas tanto gram positivo como negativo [8].

Los triterpenos betulina 3-(Z)-cis-cumaroilbetulina y ácido maitenfólico mostraron actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, siendo mayor la del primer compuesto [8].

Antiviral

La aislación de compuestos desde un extracto cloroformico de corteza, determinó que *in vitro* el triterpeno pentacíclico ácido 22-epi-triptotriterpenónico A era el más efectivo como antirretroviral en células T infectadas con una cepa determinada de VIH, a través de la inhibición de la interacción entre la glicoproteína gp120 ubicada en la envoltura del virus y los receptores CD4 de las células T, con un $CE_{50} = 1 \mu\text{g/mL}$. También se ha demostrado que otros componentes como el ácido 22-epi-maitenfólico y la nepeticina inhiben de forma moderada la replicación [8].

Antiparasitario

Diversos estudios *in vitro* han probado la actividad antipalúdica con extracto etanólico de corteza, demostrando ser efectivo ante las cepas *Plasmodium falciparum* 3D7 sensible a cloroquina y W2 resistentes a cloroquina. No se ha determinado cual es el activo responsable de la actividad, pero solo la pristimerina ha mostrado una eficacia moderada cuando se emplea aisladamente [8].

Por otra parte, con respecto a la actividad antileishmanial, el sesquiterpeno $1\alpha,6\beta,8\beta,15$ -tetraacetoxi-9 α -benzoiloxi-4 β -hidroxi- β -dihidroagarofurano actúa inhibiendo la bomba glicoproteína P de la célula infectada, provocando que no se elimine la daunomicina, fármaco utilizado para tratar la leishmaniasis [8].

Actividad citotóxica

Distintos compuestos se han analizado por tener acción citotóxica. Los que más destacan son los triterpenos pentacíclicos, siendo uno de ellos la pristimerina, la cual ha demostrado *in vitro* que inhibe la síntesis de ADN y produce la consecuente apoptosis en una línea celular de leucemia promielocítica, también se observó inhibición de la topoisomerasa II en líneas celulares de leucemia mielocítica crónica, glioblastoma, carcinoma de colon y

melanoma con un CI_{50} que va desde 0,55 μM hasta 3,20 μM , aunque se ha sugerido que es poco selectivo [8].

La macrocarpina A, B, C y D han demostrado ser activo frente a las líneas como linfoma de ratón, carcinoma de pulmón y de colon humano, y melanoma humano con CI_{50} que va desde 0,4 hasta 5,2 μM [8].

Dentro de los derivados del ácido betúnico, el 3-(E)-cafeoilbetulina ha mostrado su potente a moderada actividad citotóxica en distintas líneas celulares [8].

La fridelina posee una actividad inhibitoria de la topoisomerasa $II\alpha$ humana, por lo que se ha ocupado como estructura base para la síntesis de varios análogos dosis dependiente [8].

Procinético

En un estudio *in vivo* realizado en ratas se evaluó el efecto sobre la motilidad gástrica con la administración de extracto etanólico de hojas de chuchuhuasi a una dosis de 1 g/kg a 2 g/kg, y comparó con sulfato de atropina y neostigmina, empleando como marcador carbón activado, observándose que la droga vegetal tuvo el mayor porcentaje de recorrido intestinal del marcador versus los comparadores, siendo la dosis de 1 g/kg la más eficaz [7].

Antidepresivo y antipsicótico

Se realizó un estudio con ratas a las que se las sometió al modelo experimental Forced Swim Test (FST), administrándoles extracto etanólico de hojas de chuchuhuasi en dosis de 500 mg/kg a 1,5 g/kg, y comparó con haloperidol y fluoxetina, observándose que con la dosis de 500 mg/kg y 1 g/kg existe similitud de efecto entre la dosis empleada del antipsicótico y antidepresivo en la prueba mencionada. Otro estudio similar evaluó el efecto antipsicótico y en el comportamiento a través de FST y la prueba de Irwin en ratones albinos a los que se les administró extracto etanólico de corteza de la especie vegetal en dosis de 200 mg/kg a 1 g/kg, y comparó con cafeína, diazepam, fluoxetina y haloperidol, observándose que la dosis de 400 mg/kg tuvo un efecto similar a la empleada de haloperidol en la primera prueba y, en la última los animales tuvieron un efecto sedante principalmente con la dosis de 400 mg/kg a 1 g/kg de droga vegetal [13,14].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: Puede interactuar con antibióticos, antifúngicos, antiprotozoarios, anticancerígenos y antiinflamatorios [10].

Los preparados de hojas de chuchuhuasi pueden presentar antagonismo con loperamida y acción sinérgica con procinéticos como metoclopramida [15].

Contraindicaciones: Evitar consumo en personas con hipersensibilidad a esta especie u otra de la familia Celastraceae. Además, no usar en gestantes por efectos teratogénicos de metabolitos secundarios de la especie maytenus [3,16].

Efectos secundarios: Estudios en animales han demostrado un efecto negativo en el aparato reproductor masculino, afectando principalmente la movilidad espermática y espermatogénesis [5].

Efectos tóxicos: Un estudio *in vivo* realizado en ratas observó un efecto inótrofo negativo al emplear una dosis de 1,5 g/kg de un extracto etanólico de hojas de chuchuhuasi al ser administrado vía intraperitoneal. Sin embargo, a las dosis utilizadas tradicionalmente parece ser seguro [8].

Productos registrados en Chile: No tiene [17].

Referencias

1. *Maytenus macrocarpa*. [Internet]. iNaturalistEc. 2019 [citado el 21 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://ecuador.inaturalist.org/observations/26842379>
2. *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq. [Internet]. The Plant List. 2013 [citado el 21 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2370172>
3. Jiménez-Grados, Lyane, Kolevic-Saraza, Niurka, Jara-Huancaya, Ursula, Meléndez-Aquino, José, Jiménez-Cabezudo, Carlos, & Salazar-Granara, Alberto. (2020). Referencia de los usos medicinales del chuchuhuasi (*Maytenus macrocarpa*) por curanderos del distrito de Santa María de Huachipa, Lurigancho, Lima - Perú: un estudio cualitativo. Horizonte Médico (Lima), 20(3), e1245. <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n3.08>
4. *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq. [Internet]. Tropicos. [citado el 21 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/6600318>
5. Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana. (1997). Chuchuhuasi (pp 107-108) Plantas Medicinales de la Amazonía Peruana, estudio de su uso y cultivo. Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana.
6. Mejía, K. Rengifo, E. (2000). Chuchuhuasi (pp 71-72) Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana. Tarea Asociación Gráfica Educativa.
7. Uscamaita, A. A., Palomares, F. C., Ramírez, A. A., Liñán, M. C., Castro, C. H., Morales, J. M., ... & Granara, A. S. (2013). Acción del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz. Pav.) Briq. "chuchuhuasi" sobre la motilidad intestinal. Horizonte Médico (Lima), 13(2), 6-11.
8. Malaník, M., Treml, J., Rjašková, V., Tížková, K., Kaucká, P., Kokoška, L., Kubatka, P., & Šmejkal, K. (2019). *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq.: Phytochemistry and Pharmacological Activity. Molecules (Basel, Switzerland), 24(12), 2288. <https://doi.org/10.3390/molecules24122288>
9. Niero, R., De Andrade, S. F., & Filho, V. C. (2011). A Review of the Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of Plants of the *Maytenus* Genus. Current Pharmaceutical Design, 17(18), 1851-1871. <https://doi.org/10.2174/138161211796391029>
10. León Fernández, Angelica M, Tupia Céspedes, Lourdes L, Turriate Montaldo, Yessica, Maraví Rengifo, Julio E, Barrientos Herrera, Alejandro J, Urbano Farje, Orlando J, & Salazar Granara, Alberto A. (2014). Evaluación de la actividad analgésica central de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq. (chuchuhuasi). Revista Cubana de Plantas Medicinales, 19(4), 349-360. Recuperado en 19 de enero de 2023, de

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962014000400007&lng=es&tlng=es.

11. Velazco-Curay, G., Loja-Herrera, B., Alvarado-Yarasca, A., Castañeda-Castañeda, B., Salazar-Granara, A., Robles-Pizarro, V., ... & Santa Cruz-Contreras, C. (2014). Efecto antinociceptivo del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq." chuchuhuasi" mediante la prueba de contorsiones abdominales en ratones. *Horizonte Médico*, 14(1), 6-10.
 12. Elmer, L. C., Henry, M. S., Alexander, M. V., Karola, M. C., María, M. R., Zaida, L. C., ... & Alberto, S. G. (2019). Anti-Inflammatory and neurobehavioral effects of the leaves from *Maytenus macrocarpa* (Ruiz and Pavon) briquet in mice. *Pharmacognosy Journal*, 11(1).
 13. Lucia, T. C. A., Jesus, H. R. J., Carolina, Z. Z., Carlos, P. M., & Alberto, S. G. (2018). Antidepressant and Antipsychotic-like Activity of the Ethanolic Extract of the Leaves of *Maytenus macrocarpa*. *Pharmacognosy Journal*, 10(6s).
 14. Santoyo, C. Z., Espinoza, L. K., Puente, R. Z., Sánchez, J. Z., Quispe, N. Z., Medina, J. P., & Granara, A. A. S. (2015). Antipsychotic and behavior effect of the ethanolic extract from the bark of *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq.in mice. *Pharmacognosy Communications*, 5(4), 244-249. <https://doi.org/10.5530/pc.2015.4.5>
 15. Meléndez-Espíritu, S, Huaccho-Rojas, J, Santos-Cajahuanca, F, Abanto-Cabeza, C, Jáuregui-Farfán, J, Mendoza-Toribio, J, Morales-Zenteno, E, Salgado-Silva, L, Sueyoshi-Hernández, H, Robles-Ojeda, M, Loja- Herrera, B, Alvarado-Yarasca, A, & Salazar-Granara, A. (2013). Interacciones farmacológicas de las hojas de *Maytenus macrocarpa* o "chuchuhuasi" con fármacos inhibitorios y estimuladores de la motilidad intestinal. *Acta Médica Peruana*, 30(4), 114-119. Recuperado en 19 de enero de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172013000400011&lng=es&tlng=es.
 16. Chuchuhuasi (*Maytenus krukovii*, *Maytenus laevis*, *Maytenus macrocarpa*). [Internet]. Therapeutic Research Center. 2011 [citado el 23 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/professional.aspx?productid=1475>
- Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 02 de enero del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Cúrcuma



Fig.1 Brácteas de *Curcuma longa* L [1].



Fig.2 Rizomas de *Curcuma longa* L [1].

Nombre científico: *Curcuma longa* L [2].

Sinonimias: *Amomum curcuma* Jacq, *Curcuma brog* Valetton, *Curcuma domestica* Valetton, *Curcuma ochrorhiza* Valetton, *Curcuma soloensis* Valetton, *Curcuma tinctoria* Guibourt, *Stissera curcuma* Giseke, *Stissera curcuma* Raeusch [2].

Nombres comunes: Cúrcuma, Cúrcuma India, Azafrán de la India [3].

Familia: Zingiberaceae [2].

Distribución geográfica: Es originaria del sur de Asia, siendo ampliamente cultivada en la actualidad en este, principalmente en India, algunas áreas de África y América [2,4].

Descripción: Planta perenne de hasta 1 metro de altura con inflorescencias hermafroditas terminales con cáliz blanco de ápice obtuso, y corola amarilla y ápice mucronada; brácteas de color blanquecino, a veces con la terminación de color púrpura. Hojas oblongas con terminación elíptica de carácter glabro. Raíces tuberosas y rizomas ampliamente ramificados, cilíndricos y de color anaranjado a amarillo, aromático [5].

Droga vegetal: Rizoma entero, tratado por ebullición o vapor y desecado [6].

Composición química general y principios activos: Curcuminoides, de los cuales se destacan la curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina, en un 77%, 17% y 6% respectivamente. También polipéptidos como la turmerina, que se encuentra en un 0,1% del extracto seco [7,8].

El aceite esencial es rico en monoterpenos y sesquiterpenos, de los cuales se destacan el zingibereno, β , δ -curcumeno, α -curcumeno, bisacurona, turmeronol A y B; y cetonas sesquiterpénicas como las tumeronas. Su contenido ronda en un 6% [5,9].

Usos populares: Tratamiento de la artritis reumatoide, conjuntivitis, cáncer de piel, varicela, infecciones del tracto urinario y trastornos hepáticos. Así como en el asma, furúnculos, hematomas, tos, mareos, ictericia, tiña y cálculos urinarios [9,10].

Usos en la terapéutica: Coadyuvante en el tratamiento sintomatológico de la artritis reumatoide e inflamaciones agudas, así como de la dispepsia [9,11].

Efectos farmacológicos:

Antiinflamatorio y analgésico

Distintas revisiones sistemáticas y metaanálisis han evaluado la eficacia de la curcumina (CUR) y extractos de cúrcuma (EC) en enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, artritis juvenil idiopática con y sin hiperuricemia, espondilitis anquilosante y osteoartritis de rodilla, generalmente a través de la medición de la escala visual analógica del dolor (EVA) y del índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC), en donde CUR se les administró a los pacientes en dosis de 40 mg (ésta en formato de nanomicelas) a 1,5 g, y EC principalmente etanólicos y acuosos en dosis de 80 mg a 2 g, con una duración de tratamiento de 4 a 36 semanas. Se ha observado que tanto CUR como EC son capaces de disminuir EVA y WOMAC, produciendo una disminución del dolor y rigidez articular, con una eficacia en dosis de CUR alrededor de 1 g. Además, cabe destacar que muchas de las formulaciones estudiadas incluyen piperina para aumentar la biodisponibilidad de CUR [12-16].

Distintos ensayos clínicos no incluidos en las revisiones anteriores han evaluado la eficacia de CUR y EC en distintas patologías inflamatorias; así, la administración de 500 mg de un EC (BCM-95®) dos veces al día por 6 semanas en pacientes con artrosis de rodilla, resultó en que el extracto tuvo una mejora significativa en WOMAC respecto al dolor, rigidez y puntuación de dolor. Por otra parte, la administración de 640 mg de nanopartículas de CUR al día durante 14 días, 1 g de CUR al día durante 8 semanas y 1,94 g de EC acuoso al día durante 12 semanas, en pacientes con COVID-19, síndrome metabólico y obesidad, respectivamente, resultó en una disminución significativa de citoquinas proinflamatorias en todos los casos y de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva. Además, la administración 4 semanas antes de una carrera en individuos sanos, con dosis de 1,5 g de EC al día, aumentó las concentraciones de IL-10 (citoquina con poder antiinflamatorio) y disminuyó las de mioglobina (marcador de daño muscular) [17-21].

Un estudio *in vivo* realizado en ratas evaluó el efecto de la CUR en la inflamación y recuperación después de daño muscular inducido por el ejercicio. Se les administró 10 mg

de CUR en polvo al día durante 3 días antes del ejercicio (carrera cuesta arriba/abajo). Se observó al finalizar la intervención que se compensó el aumento de IL-1 β producido por la actividad y, además atenuó los niveles de IL-6 y TNF- α a las 24 horas posteriores [22].

Anticancerígeno

- Cáncer de mamas

Una revisión sistemática investigó las propiedades de CUR en el cáncer de mamas a través de 60 artículos de ensayos preclínicos. En ratas se ha demostrado que las micelas de CUR son más efectivas que ésta libre, produciendo una reducción del volumen del tumor en un 20% a 92%. También nanopartículas de biotina-polietilenglicol-b-poli-curcumina-ácido ditiodipropiónico anfífilas autoensambladas y degradables intracelularmente mostraron una alta actividad anticancerígena por su acumulación directa en el tumor y liberación de CUR. Los estudios *in vitro* en una línea celular de cáncer de mamas (MCF-7) han demostrado que CUR de forma concentración y tiempo dependiente produce una reducción sustancial de estas células y de la viabilidad de éstas, al igual que en la línea de carcinoma ductal de mama humano (BT-474) [23].

- Cáncer de células plasmáticas

Un estudio clínico fase I/II evaluó la administración de CUR en dosis de 2 g a 12 g al día, sola o en combinación con el medicamento Bioperine (piperina) 10 g, durante 12 semanas en pacientes con mieloma múltiple asintomático, resistente al tratamiento o en fase de meseta de la enfermedad. Se observó una reducción de marcadores como NF- κ B, COX-2, P-STAT3 a los 3 meses [24].

- Cáncer de próstata

Un ensayo clínico doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó el efecto anticancerígeno de CUR vía oral en pacientes con cáncer de próstata y con privación intermitente de andrógenos. Los pacientes recibieron 1,44 g de CUR al día durante seis meses. Se observó que la proporción de pacientes con progresión de los niveles de antígeno prostático fue significativamente menor en quienes recibieron CUR [25].

- Otros tipos de cáncer

Distintos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado las propiedades anticancerígenas de CUR y EC en modelos de cáncer de ovarios, páncreas, cervical, útero, pulmón, gástrico, colon, linfático y leucemia, donde estos compuestos se han caracterizados por poseer propiedades citotóxicas, antiproliferativas y proapoptóticas *in vitro*, así como también son capaces de suprimir el crecimiento y reducir el tamaño de tumores, mejorando la supervivencia en animales, en ambos casos de forma concentración y dosis dependiente, respectivamente [26-47].

Neuromodulador y neuroprotector

Existen revisiones sistemáticas y metaanálisis que han investigado en individuos los efectos de CUR sobre la función cognitiva general con dosis de 80 mg a 4 g, y la eficacia en la mejoría sintomatológica de enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión en dosis de 150 mg a 1,5 g, algunas formulaciones asociadas a piperina. Como resultado se obtuvo

que CUR mejoró la memoria de trabajo respecto a los controles y tuvo una pequeña mejora en la velocidad de procesamiento. Además, tuvo un efecto significativo general sobre los síntomas depresivos y ansiosos [48,49].

Una revisión sistemática investigó la eficacia de CUR en modelos animales en la enfermedad de Parkinson en animales a los que se trataron con dosis que variaron de 5 mg/kg a 200 mg/kg. La mayoría de los estudios demostraron que CUR fue significativamente más neuroprotectivo que los controles. Además, se destacó la actividad antioxidante de CUR la cual protegió a las neuronas de la sustancia negra y mejoró los niveles de dopamina en el cuerpo estriado, y también su eficacia en reducir la apoptosis neuronal [50].

Hipolipemiante

Revisión sistemática y metaanálisis han evaluado en pacientes con factores de riesgo cardiovascular la capacidad de curcuminoides (CURMD), EC principalmente etanólicos y estandarizados, y CUR, de disminuir los niveles de lípidos séricos, trabajando con dosis de 45 a 6 g al día de CURMD, 66,3 mg a 2 g para EC y 70 mg a 1,89 g para CUR, con duraciones de tratamiento que van desde los 7 días a los 6 meses. Los resultados han indicado una disminución significativa en los triglicéridos (TG) y un aumento en HDL, así también como una disminución en el LDL y el colesterol total (CT), observándose que el EC podría tener mayor efecto en la reducción del último [51-53].

Un ensayo clínico doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo no incluido en las revisiones anteriores fue realizado para evaluar los efectos de la cúrcuma en polvo sobre triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL y peso corporal en pacientes diabéticos tipo II hiperlipidémicos, donde se les administró 2,1 g de cúrcuma en polvo (3 tomas de 700 mg) al día después de las comidas durante 8 semanas. Se observó que el grupo que recibió cúrcuma tuvo una disminución significativa del peso corporal, TG, LDL y CT [54].

Antidiabético

Distintas revisiones sistemáticas y metaanálisis han evaluado el efecto de CUR en pacientes con diabetes mellitus tipo II, en parámetros como glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada y HOMA-IR, trabajando con dosis de 46 mg (nanopartículas y nanomicelas de CUR) a 1,5 g de CUR, y 80 mg a 2,1 g tratándose de cúrcuma en polvo, con algunas formulaciones asociadas a piperina, y con duraciones de 8 a 16 semanas de tratamiento. Como resultados se ha observado una reducción en los niveles de los tres parámetros mencionados anteriormente. Además, se destaca que CUR por periodos igual o mayores a 12 semanas tuvo una reducción significativa en los índices glicémicos [55-58].

Nefroprotector

Una revisión sistemática y metaanálisis investigó los efectos de la suplementación de CUR con dosis de 80 mg (nanopartículas) a 1,67 g al día (también se incluyó cúrcuma en polvo que contenía 66,3 mg de CUR) con una duración de 2 a 6 meses, sobre la función renal, presión arterial, control glicémico y perfil lipídico en pacientes con enfermedad renal

diabética. Se observó que CUR mejoró significativamente la creatinina sérica, además de CT, presión arterial sistólica y glucosa en ayunas [59].

Una revisión sistemática evaluó los efectos de la cúrcuma y CUR solas o en combinación con otras hierbas o nutrientes sobre las enfermedades renales en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), hemodiálisis, proteinuria y nefropatía diabética y lúpica, con dosis de 120 mg (nanopartículas de CUR) a 1,5 g (cúrcuma) al día con una duración de 8 a 16 semanas. Se observó que la suplementación tuvo efectos positivos en estas patologías en términos de la inflamación y el estrés oxidativo [60].

Protector de la piel

Una revisión sistemática evaluó el efecto de la cúrcuma y CUR en enfermedades de la piel como acné, alopecia, dermatitis atópica, fotoenvejecimiento facial, liquen plano oral, prurito, psoriasis, radiodermatitis y vitíligo, en que el componente era ingerido o donde era aplicado tópicamente. Aproximadamente un total del 55% de los estudios observaron una mejora estadísticamente significativa en la gravedad de las enfermedades mencionadas, tanto administrada vía oral como tópico [61].

Antiparasitario

Una revisión sistemática y metaanálisis publicada evaluó la actividad de CUR contra la especie *Plasmodium berghei* a través estudios *in vivo* en animales. Se observó que CUR sola o en combinación, dependiendo de la dosis utilizada, mostró un efecto contra la especie mencionada de manera moderada a fuerte, mostrando así efectos antipalúdicos [62].

Un estudio *in vitro* investigó los efectos de CUR en concentraciones de 5 o 20 μM sobre el parásito de la malaria humana *Plasmodium falciparum*. Se observó un efecto concentración dependiente sobre los microtúbulos del parásito, con un CIM_{50} de 5 μM . El efecto sobre los microtúbulos fue similar al observado con el fármaco vinblastina [63].

Antiviral

Diversos estudios han demostrado el potencial antiviral de CUR y sus derivados a través de un mecanismo común que es la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa, la cual participa en la síntesis de nucleótidos de guanina, además de otros posibles mecanismos en otros virus; así, *in vitro* se ha demostrado que CUR y sus derivados como galio-CUR y cu-CUR exhiben una notable actividad antiviral contra el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1); también CUR ha demostrado inhibir potentemente la replicación del virus coxsackie; respecto al virus de la hepatitis B (VHB), se ha visto que EC acuoso suprimió la replicación viral al igual que producción de partículas virales y tasa de producción de ARNm en células infectadas; en el virus del papiloma humano (VPH) CUR mostró una fuerte actividad inhibitoria en la expresión de los genes E6 y E7 de las cepas altamente oncogénicas VPH-16 y VPH18; con respecto al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha visto que CUR tiene una actividad inhibitoria de la proteasa de VIH-1 y VIH-2, además, también es capaz de inhibir la integrasa en VIH-1, así también, derivados de CUR como tocoferil-CUR ha demostrado inhibir la transactivación de la proteína Taat de LTR del VIH-1 en células. Sin embargo, un ensayo clínico en el que participaron 40 pacientes con VIH y

recibieron CUR durante 8 semanas demostró que no hubo una reducción en la carga viral o elevación del recuento de células CD4 [64].

Antifúngico

Distintos estudios han demostrado la actividad antifúngica de los EC y CUR, así un estudio *in vivo* demostró en cobayos que la aplicación dérmica de una dilución 1:80 de aceite de cúrcuma mejoro la cicatrización de lesiones producidas por *Trichophyton rubrum* hasta su desaparición en 6 a 7 días. Así también, otro estudio *in vivo* con ratas con asma crónica con candidiasis orofaríngea demostró que CUR fue eficaz en la reducción de la carga fúngica, así como disminuyó los síntomas de la enfermedad. *In vitro* se ha demostrado que EC metanólico posee esta actividad contra *Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans* con una CIM de 128 µg/mL y 256 µg/mL respectivamente. Además, se ha demostrado que CUR presenta actividad antifúngica contra *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. albicans* con valor CIM de 32 µg/mL a 128 µg/mL [64].

Antibacteriano

Se ha demostrado a través de diversos estudios *in vitro* la actividad antibacterial de distintos EC, donde destacan el acuoso que logró un CIM de 4 g/L a 16 g/L contra *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus Aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Escherichia coli*. Por otra parte, el EC metanólico mostró CIM de 16 µg/mL y 128 µg/mL contra *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*, respectivamente. Además, CUR también exhibió actividad inhibidora en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) con un valor de CIM de 125 µg/mL a 250 µg/mL, al igual que contra *Helicobacter pylori* con CIM de 5 µg/mL y 50 µg/mL, aunque *in vivo* se ha demostrado poca actividad para erradicación de esta bacteria [64].

Hepatoprotector

Revisiones sistemáticas y metaanálisis han investigado el efecto de CUR en dosis de 50 mg a 2 g al día (solo, en nanopartículas y otros asociados a piperina, fosfatidilserina y fosfatidilcolina), EC en dosis de 2 g a 3 g y CURMD en dosis de 500 mg, con una intervención de 8 a 24 semanas, en pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA) como coadyuvante en el tratamiento de éste. Como resultado se ha observado que los componentes han sido capaces de disminuir AST y ALT, incluso colesterol total y el IMC. Además, hubo una mejora en la gravedad del HGNA [65,66].

Un ensayo clínico doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo no incluido en las revisiones anteriores, estudió la eficacia de CUR sola en el contenido de grasa hepática en pacientes con obesidad y no diabéticos. Se les intervino con 200 mg de CUR dos veces al día durante 6 semanas. Se observó que, si bien la gamma glutamiltransferasa disminuyó significativamente, no lo hizo de esta manera la grasa hepática [67].

Efectos sobre la dispepsia

Una revisión sistemática que evaluó hierbas medicinales para tratar la dispepsia funcional obtuvo que la cúrcuma probablemente produce una mejora moderada de los síntomas

generales de la dispepsia a las cuatro semanas de tratamiento, aumentando probablemente la calidad de vida [68].

Un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo evaluó el efecto de la administración de 500 mg de CUR más famotidina durante 1 mes en pacientes con dispepsia debido a infección por *Helicobacter pylori*. Se observó una disminución significativa de la gravedad de la dispepsia respecto al grupo tratado solo con famotidina y placebo [69].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: Puede producir variaciones en la C_{max} y AUC de algunos medicamentos debido a que *in vitro* se ha demostrado que inhibe distintas isoenzimas del citocromo y la glicoproteína P. A través de diversos estudios *in vivo* y ECA se han reportado interacciones con medicamentos como fluoxetina, midazolam, losartan, talinolol, celiprolol, nifedipino, rosuvastatina, loratadina, paclitaxel, docetaxel, etopósido, tamoxifeno, everolimus, fosfosulindaco, warfarina, clopidogrel, norfloxacin, entre otros. En la mayoría de los casos hubo aumentos de C_{max} (menos para talinolol y everolimus) y AUC (menos para everolimus) [70].

Contraindicaciones: Evitar su consumo en personas con hipersensibilidad a la especie u otra de la familia Zingiberaceae como cardamomo, jengibre, entre otros. También, no se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia, y en pacientes con cálculos u obstrucción biliar debido a que puede producir estimulación de contracción de la vesícula biliar [71].

Efectos secundarios: Se ha reportado diarrea, náuseas, dolor de cabeza, erupción cutánea y heces amarillas. A largo plazo en un estudio se reportó aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa [72].

También, puede alterar la fertilidad en hombres al inhibir la motilidad de espermatozoides [71].

Efectos tóxicos: Se ha demostrado que la curcumina en dosis menor o igual a 8 g al día resulta ser segura, sin encontrarse efectos tóxicos. Sobre esta dosis fue no tolerado por los pacientes tratados [71].

En estudios *in vivo* realizado en ratas a las que se les administró por 13 semanas o 2 años dosis diarias de EC 50 mg/kg a 2,6 g/kg, no observaron mortalidad en ningún periodo de tiempo, pero hubo un aumento relativo del peso del hígado, pelaje manchado, caras descoloridas e hiperplasia del epitelio de la mucosa en el ciego y colon en aquellas que recibieron las dosis más altas. Otro estudio en ratones a las que se les administró EC etanólico al 0,05% y 0,25% durante 14 días causó hepatotoxicidad. También se ha reportado que las dosis altas de CUR aumentan la formación de ROS y pueden promover el cáncer de pulmón en ratones [71].

Productos registrados en Chile:

- Turmerik Cápsulas Blandas – Knop Laboratorios - N-135/22 (Ingredientes: Extracto estandarizado de *Curcuma Longa* 420 mg) [73].

- Schwedenbitter (Amargo Sueco) Tintura Para Solución Oral Para Gotas – Distribuidora HB Innovative - N-534/14 – No vigente (Ingredientes: Aloe 2,5 g, Azafrán 5 g, Fungus laricis 0,5 g, Genciana 0,2 g, Mirra 2,5 g, Rizoma Curcuma cedoaria 0,5 g, Ruibardo 0,2 g) [73].

Referencias:

1. *Curcuma longa* L. [Internet]. iNaturalist. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en: https://www.inaturalist.org/observations?taxon_id=119386
2. *Curcuma longa* L. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en <https://www.tropicos.org/name/34500029>
3. Monografía de Cúrcuma india. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2023 [citado el 24 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/arandano-rojo.html>
4. Esparza, I. (2021). Cúrcuma (*curcuma longa*): UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL PROCESAMIENTO, PROPIEDADES FUNCIONALES Y CAPACIDAD ANTIMICRIBIANA. [Tesis de magister, Universidad de Chile]. Repositorio Universidad de Chile. <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/181556/Curcuma-curcuma-longa-una-revision-bibliografica-del-procesamiento.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. *Curcuma longa* L [Internet]. WFO. 2023 [citado el 24 de marzo del 2022]. Disponible en: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000365771#D>
6. Monografía de Cúrcuma india. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción [citado el 24 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/curcuma-india.html>
7. Mesa, M, D. Ramirez-Tortosa, M, C. (2000). Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los cucuminoides / Pharmacological and nutritional effects of *Curcuma longa* L. extracts and curcuminoids. *Ars Pharm*, 41(3), 307-321. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-23480>
8. Karłowicz-Bodalska, K., Han, S., Freier, J., Smolenski, M., & Bodalska, A. (2017). *CURCUMA LONGA* AS MEDICINAL HERB IN THE TREATMENT OF DIABETIC COMPLICATIONS. *Acta poloniae pharmaceutica*, 74(2), 605–610.
9. World Health Organization. (1999). WHO monographs on selected medicinal plants. *Rhizoma Coptidis* (pp 115-124). Ed WHO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545178.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2011). Turmeric, the Golden Spice: From Traditional Medicine to Modern Medicine. In I. F. F. Benzie (Eds.) et. al., *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. (2nd ed.). CRC Press/Taylor & Francis.
11. Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods* (Basel, Switzerland), 6(10), 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
12. Zeng, L., Yang, T., Yang, K., Yu, G., Li, J., Xiang, W., & Chen, H. (2022). Efficacy and Safety of Curcumin and *Curcuma longa* Extract in the Treatment of Arthritis: A

- Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Frontiers in immunology*, 13, 891822. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.891822>
13. Dai, W., Yan, W., Leng, X., Chen, J., Hu, X., & Ao, Y. (2021). Effectiveness of *Curcuma longa* extract versus placebo for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy research : PTR*, 35(11), 5921–5935. <https://doi.org/10.1002/ptr.7204>
 14. Hsiao, A. F., Lien, Y. C., Tzeng, I. S., Liu, C. T., Chou, S. H., & Horng, Y. S. (2021). The efficacy of high- and low-dose curcumin in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*, 63, 102775. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102775>
 15. Zeng, L., Yu, G., Hao, W., Yang, K., & Chen, H. (2021). The efficacy and safety of *Curcuma longa* extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Bioscience reports*, 41(6), BSR20210817. <https://doi.org/10.1042/BSR20210817>
 16. Daily, J. W., Yang, M., & Park, S. (2016). Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of medicinal food*, 19(8), 717–729. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3705>
 17. Singhal, S., Hasan, N., Nirmal, K., Chawla, R., Chawla, S., Kalra, B. S., & Dhal, A. (2021). Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol. *Trials*, 22(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05053-7>
 18. Valizadeh, H., Abdolmohammadi-Vahid, S., Danshina, S., Ziya Gencer, M., Ammari, A., Sadeghi, A., Roshangar, L., Aslani, S., Esmailzadeh, A., Ghaebi, M., Valizadeh, S., & Ahmadi, M. (2020). Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *International immunopharmacology*, 89(Pt B), 107088. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107088>
 19. Uchio, R., Kawasaki, K., Okuda-Hanafusa, C., Saji, R., Muroyama, K., Murosaki, S., Yamamoto, Y., & Hirose, Y. (2021). *Curcuma longa* extract improves serum inflammatory markers and mental health in healthy participants who are overweight: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition journal*, 20(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00748-8>
 20. Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 82, 578–582. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.037>
 21. Faria, F. R., Gomes, A. C., Antunes, A., Rezende, K. R., Pimentel, G. D., Oliveira, C. L. P., Antunes, B. M., Lira, F. S., Aoki, M. S., & Mota, J. F. (2020). Effects of turmeric extract supplementation on inflammation and muscle damage after a half-marathon race: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European journal of applied physiology*, 120(7), 1531–1540. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04385-7>

22. Davis, J. M., Murphy, E. A., Carmichael, M. D., Zielinski, M. R., Groschwitz, C. M., Brown, A. S., Gangemi, J. D., Ghaffar, A., & Mayer, E. P. (2007). Curcumin effects on inflammation and performance recovery following eccentric exercise-induced muscle damage. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 292(6), R2168–R2173.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00858.2006>
23. Barcelos, K. A., Mendonça, C. R., Noll, M., Botelho, A. F., Francischini, C. R. D., & Silva, M. A. M. (2022). Antitumor Properties of Curcumin in Breast Cancer Based on Preclinical Studies: A Systematic Review. *Cancers*, 14(9), 2165.
<https://doi.org/10.3390/cancers14092165>
24. Vadhan-Raj, S., Weber, D. M., Wang, M., Giralt, S. A., Thomas, S. K., Alexanian, R., Zhou, X., Patel, P., Bueso-Ramos, C. E., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Curcumin Downregulates NF-κB and Related Genes in Patients with Multiple Myeloma: Results of a Phase I/II Study. *Blood*, 110(11), 1177–1177.
<https://doi.org/10.1182/blood.v110.11.1177.1177>
25. Choi, Y. H., Han, D. H., Kim, S. W., Kim, M. J., Sung, H. H., Jeon, H. G., Jeong, B. C., Seo, S. I., Jeon, S. S., Lee, H. M., & Choi, H. Y. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation. *The Prostate*, 79(6), 614–621.
<https://doi.org/10.1002/pros.23766>
26. Gurer, H. G., GURSOY, O. O., Eren, C. Y., & Sezer, C. V. (2022). Antitumor Effects of Turmeric on OVCAR-3 Ovarian Cancer Cell Lines. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 22(16), 2896–2901.
<https://doi.org/10.2174/1871520622666220426103332>
27. Yallapu, M. M., Ebeling, M. C., Khan, S., Sundram, V., Chauhan, N., Gupta, B. K., Puumala, S. E., Jaggi, M., & Chauhan, S. C. (2013). Novel curcumin-loaded magnetic nanoparticles for pancreatic cancer treatment. *Molecular cancer therapeutics*, 12(8), 1471–1480. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1227>
28. Ramachandran, C., Resek, A. P., Escalon, E., Aviram, A., & Melnick, S. J. (2010). Potentiation of gemcitabine by Turmeric Force in pancreatic cancer cell lines. *Oncology reports*, 23(6), 1529–1535. https://doi.org/10.3892/or_00000792
29. Liu, P., Ying, Q., Liu, H., Yu, S. Q., Bu, L. P., Shao, L., & Li, X. Y. (2020). Curcumin enhances anti-cancer efficacy of either gemcitabine or docetaxel on pancreatic cancer cells. *Oncology reports*, 44(4), 1393–1402.
<https://doi.org/10.3892/or.2020.7713>
30. Fu, H., Ni, X., Ni, F., Li, D., Sun, H., Kong, H., Shan, Y., & Dai, S. (2021). Study of the Mechanism by Which Curcumin Cooperates with Sestrin2 to Inhibit the Growth of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology research and practice*, 2021, 7362233.
<https://doi.org/10.1155/2021/7362233>
31. Paradkar, P. H., Juvekar, A. S., Barkume, M. S., Amonkar, A. J., Joshi, J. V., Soman, G., & Vaidya, A. D. B. (2021). In vitro and in vivo evaluation of a standardized *Curcuma longa* Linn formulation in cervical cancer. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 12(4), 616–622.
<https://doi.org/10.1016/j.jaim.2021.06.002>

32. Shang, H. S., Chang, C. H., Chou, Y. R., Yeh, M. Y., Au, M. K., Lu, H. F., Chu, Y. L., Chou, H. M., Chou, H. C., Shih, Y. L., & Chung, J. G. (2016). Curcumin causes DNA damage and affects associated protein expression in HeLa human cervical cancer cells. *Oncology reports*, 36(4), 2207–2215.
<https://doi.org/10.3892/or.2016.5002>
33. Wong, T. F., Takeda, T., Li, B., Tsuiji, K., Kitamura, M., Kondo, A., & Yaegashi, N. (2011). Curcumin disrupts uterine leiomyosarcoma cells through AKT-mTOR pathway inhibition. *Gynecologic oncology*, 122(1), 141–148.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.03.001>
34. Tsuiji, K., Takeda, T., Li, B., Wakabayashi, A., Kondo, A., Kimura, T., & Yaegashi, N. (2011). Inhibitory effect of curcumin on uterine leiomyoma cell proliferation. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 27(7), 512–517.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2010.507287>
35. Tang, X., Ding, H., Liang, M., Chen, X., Yan, Y., Wan, N., Chen, Q., Zhang, J., & Cao, J. (2021). Curcumin induces ferroptosis in non-small-cell lung cancer via activating autophagy. *Thoracic cancer*, 12(8), 1219–1230.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.13904>
36. Chen, P., Huang, H. P., Wang, Y., Jin, J., Long, W. G., Chen, K., Zhao, X. H., Chen, C. G., & Li, J. (2019). Curcumin overcome primary gefitinib resistance in non-small-cell lung cancer cells through inducing autophagy-related cell death. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 38(1), 254.
<https://doi.org/10.1186/s13046-019-1234-8>
37. Xu, Y., Zhang, J., Han, J., Pan, X., Cao, Y., Guo, H., Pan, Y., An, Y., & Li, X. (2012). Curcumin inhibits tumor proliferation induced by neutrophil elastase through the upregulation of α 1-antitrypsin in lung cancer. *Molecular oncology*, 6(4), 405–417. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.03.005>
38. Wu, L., Guo, L., Liang, Y., Liu, X., Jiang, L., & Wang, L. (2015). Curcumin suppresses stem-like traits of lung cancer cells via inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Oncology reports*, 34(6), 3311–3317.
<https://doi.org/10.3892/or.2015.4279>
39. Lu, Y., Wei, C., & Xi, Z. (2014). Curcumin suppresses proliferation and invasion in non-small cell lung cancer by modulation of MTA1-mediated Wnt/ β -catenin pathway. *In vitro cellular & developmental biology. Animal*, 50(9), 840–850.
<https://doi.org/10.1007/s11626-014-9779-5>
40. Cao, A. L., Tang, Q. F., Zhou, W. C., Qiu, Y. Y., Hu, S. J., & Yin, P. H. (2015). Ras/ERK signaling pathway is involved in curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis in human gastric carcinoma AGS cells. *Journal of Asian natural products research*, 17(1), 56–63. <https://doi.org/10.1080/10286020.2014.951923>
41. Xue, X., Yu, J. L., Sun, D. Q., Kong, F., Qu, X. J., Zou, W., Wu, J., & Wang, R. M. (2014). Curcumin induces apoptosis in SGC-7901 gastric adenocarcinoma cells via regulation of mitochondrial signaling pathways. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 15(9), 3987–3992.
<https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.9.3987>

42. Cai, X. Z., Wang, J., Li, X. D., Wang, G. L., Liu, F. N., Cheng, M. S., & Li, F. (2009). Curcumin suppresses proliferation and invasion in human gastric cancer cells by downregulation of PAK1 activity and cyclin D1 expression. *Cancer biology & therapy*, 8(14), 1360–1368. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.14.8720>
43. Shafei, L. K. I. A., Mohamed Ibrahim, M. I., & Billa, N. (2021). Is Curcumin at the Threshold of Therapeutic Effectiveness on Patients with Colon Cancer?-A Systematic Review. *Frontiers in pharmacology*, 12, 707231. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.707231>
44. Calibasi-Kocal, G., Pakdemirli, A., Bayrak, S., Ozupek, N. M., Sever, T., Basbinar, Y., Ellidokuz, H., & Yigitbasi, T. (2019). Curcumin effects on cell proliferation, angiogenesis and metastasis in colorectal cancer. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 24(4), 1482–1487.
45. Das, L., & Vinayak, M. (2014). Curcumin attenuates carcinogenesis by down regulating proinflammatory cytokine interleukin-1 (IL-1 α and IL-1 β) via modulation of AP-1 and NF-IL6 in lymphoma bearing mice. *International immunopharmacology*, 20(1), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.02.024>
46. Anuchapreeda, S., Limtrakul, P., Thanarattanakorn, P., Sittipreechacharn, S., & Chanarat, P. (2006). Inhibitory effect of curcumin on WT1 gene expression in patient leukemic cells. *Archives of pharmacal research*, 29(1), 80–87. <https://doi.org/10.1007/BF02977473>
47. Yang, C. W., Chang, C. L., Lee, H. C., Chi, C. W., Pan, J. P., & Yang, W. C. (2012). Curcumin induces the apoptosis of human monocytic leukemia THP-1 cells via the activation of JNK/ERK pathways. *BMC complementary and alternative medicine*, 12, 22. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-22>
48. Tsai, I. C., Hsu, C. W., Chang, C. H., Tseng, P. T., & Chang, K. V. (2021). The Effect of Curcumin Differs on Individual Cognitive Domains across Different Patient Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(12), 1235. <https://doi.org/10.3390/ph14121235>
49. Fusar-Poli, L., Vozza, L., Gabbiadini, A., Vanella, A., Concas, I., Tinacci, S., Petralia, A., Signorelli, M. S., & Aguglia, E. (2020). Curcumin for depression: a meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(15), 2643–2653. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653260>
50. Wang, X. S., Zhang, Z. R., Zhang, M. M., Sun, M. X., Wang, W. W., & Xie, C. L. (2017). Neuroprotective properties of curcumin in toxin-base animal models of Parkinson's disease: a systematic experiment literatures review. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 412. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1922-x>
51. Simental-Mendía, L. E., Pirro, M., Gotto, A. M., Jr, Banach, M., Atkin, S. L., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Lipid-modifying activity of curcuminoids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(7), 1178–1187. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1396201>

52. Yuan, F., Dong, H., Gong, J., Wang, D., Hu, M., Huang, W., Fang, K., Qin, X., Qiu, X., Yang, X., & Lu, F. (2019). A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Effects of Turmeric and Curcuminoids on Blood Lipids in Adults with Metabolic Diseases. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(5), 791–802. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz021>
53. Qin, S., Huang, L., Gong, J., Shen, S., Huang, J., Ren, H., & Hu, H. (2017). Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition journal*, 16(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0293-y>
54. Adab, Z., Egtesadi, S., Vafa, M. R., Heydari, I., Shojaii, A., Haqqani, H., Arablou, T., & Egtesadi, M. (2019). Effect of turmeric on glycemic status, lipid profile, hs-CRP, and total antioxidant capacity in hyperlipidemic type 2 diabetes mellitus patients. *Phytotherapy research : PTR*, 33(4), 1173–1181. <https://doi.org/10.1002/ptr.6312>
55. Tian, J., Feng, B., & Tian, Z. (2022). The Effect of Curcumin on Lipid Profile and Glycemic Status of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 8278744. <https://doi.org/10.1155/2022/8278744>
56. Marton, L. T., Pescinini-E-Salzedas, L. M., Camargo, M. E. C., Barbalho, S. M., Haber, J. F. D. S., Sinatora, R. V., Detregiachi, C. R. P., Girio, R. J. S., Buchaim, D. V., & Cincotto Dos Santos Bueno, P. (2021). The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Frontiers in endocrinology*, 12, 669448. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.669448>
57. Mahdavi, A., Moradi, S., Askari, G., Iraj, B., Sathyapalan, T., Guest, P. C., Bagherniya, M., & Sahebkar, A. (2021). Effect of Curcumin on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Advances in experimental medicine and biology*, 1291, 139–149. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6_8
58. Altobelli, E., Angeletti, P. M., Marziliano, C., Mastrodomenico, M., Giuliani, A. R., & Petrocelli, R. (2021). Potential Therapeutic Effects of Curcumin on Glycemic and Lipid Profile in Uncomplicated Type 2 Diabetes-A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 13(2), 404. <https://doi.org/10.3390/nu13020404>
59. Jie, Z., Chao, M., Jun, A., Wei, S., & LiFeng, M. (2021). Effect of Curcumin on Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 6109406. <https://doi.org/10.1155/2021/6109406>
60. Bagherniya, M., Soleimani, D., Rouhani, M. H., Askari, G., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2021). The Use of Curcumin for the Treatment of Renal Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Advances in experimental medicine and biology*, 1291, 327–343. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6_19

61. Vaughn, A. R., Branum, A., & Sivamani, R. K. (2016). Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Phytotherapy research : PTR*, 30(8), 1243–1264. <https://doi.org/10.1002/ptr.5640>
62. Shakib, P., Kalani, H., Ho, J., Dolatshah, M., Amiri, S., & Cheraghipour, K. (2022). A Systematic Review on Curcumin and Anti-Plasmodium berghei Effects. *Current drug discovery technologies*, 19(3), e150322202249. <https://doi.org/10.2174/1570163819666220315140736>
63. Chakrabarti, R., Rawat, P. S., Cooke, B. M., Coppel, R. L., & Patankar, S. (2013). Cellular effects of curcumin on Plasmodium falciparum include disruption of microtubules. *PloS one*, 8(3), e57302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057302>
64. Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., & Zandi, K. (2014). A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed research international*, 2014, 186864. <https://doi.org/10.1155/2014/186864>
65. Ngu, M. H., Norhayati, M. N., Rosnani, Z., & Zulkifli, M. M. (2022). Curcumin as adjuvant treatment in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD) disease: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*, 68, 102843. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102843>
66. Yang, K., Chen, J., Zhang, T., Yuan, X., Ge, A., Wang, S., Xu, H., Zeng, L., & Ge, J. (2022). Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 13, 949746. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.949746>
67. Hellmann, P. H., Bagger, J. I., Carlander, K. R., Forman, J., Chabanova, E., Svenningsen, J. S., Holst, J. J., Gillum, M. P., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2022). The effect of curcumin on hepatic fat content in individuals with obesity. *Diabetes, obesity & metabolism*, 24(11), 2192–2202. <https://doi.org/10.1111/dom.14804>
68. Báez, G., Vargas, C., Arancibia, M., Papuzinski, C., & Franco, J. V. (2023). Non-Chinese herbal medicines for functional dyspepsia. *The Cochrane library*, 2023(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013323.pub2>
69. Panahi, Y., Karbasi, A., Valizadegan, G., Ostadzadeh, N., Soflaei, S. S., Jamialahmadi, T., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2021). Effect of Curcumin on Severity of Functional Dyspepsia: a Triple Blinded Clinical Trial. *Advances in experimental medicine and biology*, 1308, 119–126. https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5_10
70. Bahramsoltani, R., Rahimi, R., & Farzaei, M. H. (2017). Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *Journal of ethnopharmacology*, 209, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.022>
71. Sharifi-Rad, J., Rayess, Y. E., Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S., Rapposelli, S., Neffe-Skocińska, K., Zielińska, D., Salehi, B., Setzer, W. N., Dosoky, N. S., Taheri, Y., El Beyrouthy, M., Martorell, M., Ostrander, E. A., Suleria, H. A. R., Cho, W. C., Maroyi, A., ... Martins, N. (2020). Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for

- Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Frontiers in pharmacology*, 11, 01021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>
72. Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods (Basel, Switzerland)*, 6(10), 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
73. Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 05 de abril del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl>

Esquisandra



Fig.1 Frutos de *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill [1].



Fig.2 Hojas de *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill [1].

Nombre científico: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill [2].

Sinonimias: *Kadsura chinensis* Turcz, *Maximowiczia amurensis* Rupr, *Maximowiczia chinensis* (Turcz.) Rupr [2].

Nombres comunes: Esquisandra, Baya de cinco sabores [3].

Familia: Schisandraceae [2].

Distribución geográfica: Es originaria de Asia, endémica del noroeste de China, Corea de Norte y este de Rusia, incluyendo las islas orientales como Japón [4,5].

Descripción: Liana con tallos leñosos de hasta 8 m de longitud. Sus hojas son elípticas y alternas, y sus flores son blanquecinas dispuestas en racimo. Los frutos son bayas de un color rojo vivo con 1 a 2 semillas amarillas y, se disponen de una forma similar a un racimo de uvas [5].

Droga vegetal: El fruto maduro, entero y desecado, y también las semillas [3].

Composición química general y principios activos: Principalmente los lignanos esquisandrol, esquisandrina A, B y C, y la γ -esquisandrina. Además, contiene gomisininas

(A-G, J, K, N, P), esquisanterinas (A, C), desoxiesquisandrina y rubrisandrina A. También se ha reportado la presencia de α -iso-cubebeno. [3,5,10]

La esquisandrina debe estar en una concentración mínima de 0,4% respecto a la droga vegetal seca [3].

Usos populares: En la medicina tradicional China se han descrito sus usos como antitusivo, antiasmático, tónico en casos de neurastenia, modulador del sistema nervioso central (SNC), astringente, hepatoprotector, antiinflamatorio y estimulante sexual [5].

Usos en la terapéutica: Principalmente como tónico para tratar la fatiga asociada al curso de alguna enfermedad [6].

Efectos farmacológicos:

Adaptógeno

Diversos ensayos clínicos y estudios en animales se han realizado para comprobar este efecto farmacológico, por lo que se detallan a continuación los más destacados:

Un ensayo clínico ha demostrado que la administración de 1 a 1,5 g de semillas pulverizadas en personas sanas que realizan o no algún tipo de ejercicio físico, consiguen importantes mejoras en el rendimiento, capacidad de resistencia, coordinación motora, funciones respiratorias y cardiovasculares, observando una disminución en la sensación de cansancio y dolor muscular. Sin embargo, se trata de un efecto pasajero que desaparece tras su administración prolongada [8].

En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo se midió el efecto de tabletas con extracto de droga vegetal estandarizada en 91,1 mg y 3,1 mg de esquisandrina y γ -esquisandrina respectivamente, observándose un aumento significativo del NO previo al ejercicio en principiantes y en atletas, también en los primeros hubo un aumento después del ejercicio, pero en los atletas se mantuvo el nivel previo [6,8].

Un ensayo clínico controlado con placebo evaluó el efecto de una sola administración de 3 g de fruto encapsulado sobre la visión nocturna y adaptación a la oscuridad, demostrándose un aumento de la agudeza visual con poca iluminación y amplió los márgenes del campo visual [6].

En otro ensayo clínico controlado con placebo realizado, se le administró una sola dosis de 3 g de fruto de esquisandra al grupo de intervención. Se concluyó que el 90% de los sujetos aumento su agudeza visual al disminuir el tiempo de reconocimiento de objetos en la oscuridad [8].

En un grupo de 21 personas saludables cuyo trabajo es de escritorio fueron tratados con 20-25 gotas de Tinctura Semen Schizandrae (preparado de semillas secas en etanol al 95% 1:5, p/v) diariamente 2 veces al día durante 1 mes, 30 minutos antes de las comidas. Se observó que tanto en hombres como mujeres hubo una disminución significativa de la frecuencia crítica de los destellos de luz [8].

La esquisandrina aislada en dosis de 5 mg a 10 mg por día vía oral en adultos jóvenes permitió una mejora en actividades que requieren concentración, coordinación, sensibilidad y resistencia. Estos son experimentos como enhebrar una aguja en un tiempo determinado, recepcionar y transmitir mensajes o correr [7].

Así también, se realizó un estudio controlado con placebo en soldados de la URSS en 1946 donde recibieron 6 g de polvo de semilla de esquisandra y se observó que quienes recibieron la droga vegetal presentaron menor tiempo para completar una carrera de 20 km, además de menor dolor muscular y agotamiento [8].

En un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego realizado con 20 caballos de carrera tratados con 12 g de extracto etanólico droga vegetal estandarizado en 1,2% de esquisandrinas, se observó una reducción de los niveles de ácido láctico en suero y aumento de los niveles de glucosa en plasma después de una prueba consistente en una carrera, además, los que fueron tratados con el extracto terminaron la carrera más rápido que los de control. Otro estudio controlado con 24 de estos animales con problemas de rendimiento, evaluó el efecto de la administración de 3 g de extracto etanólico de fruto de esquisandra después de 7 y 14 días en la función hepática y rendimiento. Se observaron niveles reducidos de γ -glutamilttransferasa, AST y creatinina fosfoquinasa y, además hubo una mejora en el rendimiento [6].

Modulador del sistema nervioso central

Se ha observado en ratas que la esquisandrina es la principal responsable de los efectos sobre el sistema nervioso central, obteniéndose actividad estabilizadora y activadora en la actividad bioeléctrica cerebral en dosis de 1 mg/kg a 3 mg/kg respectivamente de este compuesto. También logra recuperar esta actividad en dosis de 5 mg/kg 10 mg/kg cuando esta suprimida por hidrato de cloral [8].

Hepatoprotector

Ensayos clínicos han demostrado que, en pacientes con hepatitis viral, la administración de extractos del fruto, entre ellos uno etanólico estandarizado en 20 mg de lignanos correspondiente a 1,5 g del fruto durante 1 mes de tratamiento, han podido volver a niveles normales de ALT. Sin embargo, han vuelto a aumentar después de 6 a 12 semanas de suspendido el tratamiento [6,7].

Por otra parte, estudios *in vivo* en ratas a las que se les indujo daño hepático con CCl_4 , la administración de extracto etanólico en dosis de 1 g/kg a 10 g/kg ha demostrado prevenir la hepatotoxicidad disminuyendo la alteración histológica hepática y evitando el aumento de los niveles de ALT por medio de un aumento de la actividad de componentes antioxidantes. Esto también se ha demostrado con la administración de componentes aislados como de gomisina A, gomisina B, esquisandrina A de esquisandrina B y de γ -esquisandrina [5-7]

En estudios *in vitro* la esquisandrina B ha demostrado reducir la liberación de alanina aminotransferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa en hepatocitos de rata, aumentando así la viabilidad de los hepatocitos y la integridad de su membrana [6].

Potenciador de la fuerza muscular

Ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo han demostrado que tanto la administración de extractos secos y etanólicos liofilizados con un contenido de esquisandrina de 3,16 mg a 4,92 mg por g, 1 a 2 veces al día durante 12 semanas, son capaces de aumentar la fuerza muscular, produciendo tanto un aumento de la fuerza extensora de rodilla derecha e izquierda en pacientes mayores de 50 años con masa muscular relativamente baja, y aumentando la fuerza del musculo cuádriceps de manera significativa en mujeres postmenopausicas [11,12].

Actividad sobre síntomas de la menopausia

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que se les administró a mujeres postmenopausicas 196 mg de un extracto natural patentado (BMO-30) de esquisandra durante 12 semanas observó una puntuación más baja en el índice de Kupperman al finalizar el tratamiento, mejorando síntomas como sofocos, sudoración y palpitaciones del corazón [13].

Antioxidante

Un estudio *in vivo* demostró en conejos que la administración de 1,6 g/kg de fruto de esquisandra aumentó significativamente el nivel de ascorbato que se encontraba disminuidos previamente en estos animales [8].

Estudios *in vitro* realizados en microsomas de hígado y hepatocitos de rata han demostrado que esquisandrol, esquisandrina B y esquisandrina C inhiben la peroxidación lipídica y, las primeras dos inhiben la generación de anión superóxido [6].

Neuroprotector

La esquisandrina junto con la gomisina A en ratas han logrado revertir significativamente los deterioros cognitivos producidos por la escopolamina. Además, la gomisina A, C, D y G, y esquisandrol B han demostrado actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa *in vitro* de forma dosis dependiente [8].

También, en ratas a las que se les indujo trastornos del comportamiento y daño neuronal dopaminérgico, el pretratamiento y tratamiento con extracto hidroalcohólico de esquisandra con dosis de 5 g/kg ha demostrado mejorar el comportamiento, el equilibrio en ejercicios, el nivel de dopamina, las neuronas dopaminérgicas y las células tirosina hidroxilasa positivas en el cuerpo estriado.

Por otra parte, un estudio *in vitro* determinó que el α -iso-cubebeno en una línea celular de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) tratada con 6-hidroxidopamina inhibió la liberación del factor inductor de apoptosis de las mitocondrias al citosol y al núcleo [15,16].

Actividad antiinflamatoria

Estudios en ratas han demostrado que la aplicación tópica de gomisina A, gomisina J y esquisandrina C inhiben la inflamación inducida por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) siendo el primer compuesto el que presenta mayor actividad antiinflamatoria. En este

sentido se ha determinado que la gomisina A inhibe la liberación de ácido araquidónico y la biosíntesis de leucotrieno B4 en macrófagos *in vitro*, siendo atribuida también a la α -isocubebeno [5,6,8,17].

Antiulceroso

En un estudio *in vivo* con ratas a las que se les indujo úlcera gástrica se demostró que la administración de un extracto etanólico en forma dosis dependiente de fruto de esquisandra, mejoro significativamente las lesiones gástricas superficiales hemorrágicas en comparación con el grupo que no recibió la droga vegetal. Además, se observó una disminución de las citocinas proinflamatorias, aumentó la cantidad de glicoproteína en la mucosidad estomacal, y aumento de las concentraciones plasmáticas de componentes antioxidantes [9].

Actividad antitumoral e inmunomoduladora

Se ha demostrado que los lignanos son capaces de prevenir los procesos cancerosos a través de diferentes mecanismos. Así es como se ha llegado a establecer que la esquisandrina C inhibe el crecimiento celular por interrupción de la fase G1 e inducción de la apoptosis en células leucémicas. Sobre células de cáncer de mama este compuesto también ha demostrado efectos antiproliferativos [5].

Con la gomisina N se ha observado que promueve la apoptosis en líneas de células de hepatocarcinoma y leucémicas. Mientras que gomisina A ha sido evaluada en ratas a las que se les indujo hepatocarcinogénesis, donde se ha observado una disminución en el número de focos hepáticos alterados, como en el tipo de células claras y basófilas, en las fases tempranas. También, la adición de este compuesto en un 0,03% en la dieta de estos animales durante 10 semanas demostró disminuir la concentración de glutatión S-transferasa P [5,6].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: Se ha demostrado que los lignanos como esquisandrina y gomisina A presentan actividad inhibitoria tanto de la glicoproteína P como del CYP3A4, por lo que se debe hacer ajuste de dosis a medicamentos que predominantemente se eliminan por la primera o metabolizan por la segunda. Pero no hay indicios de que los preparados de esquisandra utilizados tradicionalmente posean alguna interacción clínicamente relevante [7,8,10].

Contraindicaciones: Evitar su consumo en personas alérgicas a esta especie u otra de la familia Schisandraceae. También se debe evitar su uso durante el embarazo. No se recomienda usarlo en épocas del año en el que las temperaturas predominantes son elevadas ni personas que se exponen de forma prolongada a focos caloríficos. Además, en personas hipertensas o con trastornos comportamentales su uso debe realizarse bajo la supervisión de un médico [10].

Efectos secundarios: Rara vez se presentan, pero cuando ocurre, generalmente son leves y relacionados con la excitación del SNC [10].

Efectos tóxicos: No se han reportado a dosis terapéuticas. Por otra parte, en casos de sobredosis se ha observado síntomas como insomnio, intranquilidad y disnea [10].

Productos registrados en Chile:

- Sempiternus Comprimidos – Distribuidora HB innovative - N-535/14 – No vigente (Ingredientes: *Crataegus oxyacantha* fructus extracto seco 30 mg, *Ginkgo biloba* folia, extracto seco 80 mg, *Rosmarinus herba et folia* extracto seco 30 mg, *Schizandra chinensis* fructus extracto seco 100 mg, *Viscum album* herba extracto seco 10 mg) [18].
- Schizandra Compuesta Comprimidos Recubiertos – Productos Naturales Nutraceutical - N-423/10 - No vigente (Ingredientes: *Eleutherococcus senticosus* extracto seco de raíces y rizomas 200 mg, *Schizandra chinensis* extracto seco de frutos y semillas 100 mg) [18].
- Chisandra Compuesta Plus Jarabe – Juan Hancke Orozco - K-1/05 – No vigente (Ingredientes: *Eleutherococcus senticosus* extracto seco de raíces y rizomas 0,5 g/100mL, *Rhodiola rosea* L extracto seco de raíz 0,5 g/100mL, *Schizandra chinensis* extracto de fruto 1 g/100mL) [18].
- Chisandra Compuesta Comprimidos – Juan Hancke Orozco - N-81/11 – No vigente (Ingredientes: *Ancathopanax senticosus* extracto seco de raíz 200 mg, *Schizandra chinensis* extracto seco de frutos 100 mg) [18].

Referencias

1. Schisandra chinensis. [Internet]. iNaturalist. 2022 [citado el 29 de agosto del 2022]. Disponible en: <https://inaturalist.mma.gob.cl/taxa/431608-Schisandra-chinensis>
2. Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. [Internet]. The Plant List. 2013 [citado el 29 de agosto del 2022]. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/tp1.1/record/kew-2585428>
3. Monografía de Esquisandra [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. [citado el 29 de agosto del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/esquisandra.html>
4. Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2022 [citado el 30 de agosto del 2022]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/19300157>
5. Carretero Accame, M., (2011). Schizandra chinensis, una planta adaptógena (I). Panorama actual del medicamento, volumen (35) 342, 337-341.
6. World Health Organization (1999). Fructus Schisandrae. En World Health Organization (Ed.), WHO monographs on selected medicinal plants. (Vol 3, pp 296-313)
7. Carretero Accame, M., (2011). Schizandra chinensis, una planta adaptógena (II). Panorama actual del medicamento, volumen (35) 343, 472-476.
8. Panossian, A., & Wikman, G. (2008). Pharmacology of Schisandra chinensis Baill.: An overview of Russian research and uses in medicine. Journal of Ethnopharmacology, 118(2), 183–212. doi:10.1016/j.jep.2008.04.020

9. Si, W., Hu, X., Shen, C., Luo, M., Xuan, Y., Fu, H., ... Liu, Z. (2020). Protective Effect of Schisandra chinensis Extract Against Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Mice by Promoting Anti-inflammatory and Mucosal Defense Mechanisms. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. doi:10.1007/s43450-020-00096-4
10. Indication-specific dosing for schisandra chinensis, wu wei zi, schizandra, schisandra sphenanthera (schisandra), frequency-based adverse effects, comprehensive interactions, contraindications, pregnancy & lactation schedules, and cost information. (2020, mayo 13). <https://reference.medscape.com/drug/schisandra-chinensis-wu-wei-zi-344480>
11. Cho, Y. H., Lee, S. Y., Lee, C. H., Park, J. H., & So, Y. S. (2021). Effect of Schisandra chinensis Baillon extracts and regular low-intensity exercise on muscle strength and mass in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 113(6), 1440–1446. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa447>
12. Park, J., Han, S., & Park, H. (2020). Effect of Schisandra Chinensis Extract Supplementation on Quadriceps Muscle Strength and Fatigue in Adult Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2475. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072475>
13. Park, J. Y., & Kim, K. H. (2016). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Schisandra chinensis for menopausal symptoms. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 19(6), 574–580. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1238453>
14. Song, M. Y., Wang, J. H., Eom, T., & Kim, H. (2015). Schisandra chinensis fruit modulates the gut microbiota composition in association with metabolic markers in obese women: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 35(8), 655–663. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.05.001>
15. Li, C. L., Tsuang, Y. H., & Tsai, T. H. (2019). Neuroprotective Effect of Schisandra Chinensis on Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinsonian Syndrome in C57BL/6 Mice. *Nutrients*, 11(7), 1671. <https://doi.org/10.3390/nu11071671>
16. Park, S. Y., Son, B. G., Park, Y. H., Kim, C. M., Park, G., & Choi, Y. W. (2014). The neuroprotective effects of α -iso-cubebene on dopaminergic cell death: involvement of CREB/Nrf2 signaling. *Neurochemical research*, 39(9), 1759–1766. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1371-6>
17. Lee, S. K., Kim, S. D., Lee, H. Y., Baek, S. H., Ko, M. J., Son, B. G., Park, S., Choi, Y. W., & Bae, Y. S. (2012). α -Iso-cubebene, a natural compound isolated from Schisandra chinensis fruit, has therapeutic benefit against polymicrobial sepsis. *Biochemical and biophysical research communications*, 426(2), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.070>
18. Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 05 de enero del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Graviola



Fig.1 Fruto y hojas de *Annona muricata* L [1].



Fig.2 Flores y corteza de *Annona muricata* L [1].

Nombre científico: *Annona muricata* L [2].

Sinonimias: *Annona bonplandiana* Kunth, *Annona cearaensis* Barb.Rodr, *Annona macrocarpa* Wercklé, *Annona muricata* f. *mirabilis* R.E.Fr, *Annona muricata* var. *borinquensis* Morales, *Guanabanus muricatus* M.Gómez [2].

Nombres comunes: Graviola, Graveola, Guanábana, Anona, Zapote agrio, Araxiku-ran, Jaca de pobre [2,3].

Familia: Annonaceae [2].

Distribución geográfica: Es nativa de la región del Caribe y América del Sur, específicamente de las zonas tropicales. Actualmente se encuentran extensamente distribuido alrededor del mundo en zonas tropicales y subtropicales, como lo son Australia, Polinesia, China y África occidental [4].

Descripción: Árbol que puede alcanzar hasta los 12 m de altura. Sus hojas son alternas, margen entero y ápice agudo. Es cauliflora y presenta de 1 a 3 flores, siendo cada una completa, actinomorfa y solitaria. El cáliz es verde y la corola con pétalos amarillos. Cuenta con numerosos estambres, mientras que sus ovarios superiores están incrustados en un receptáculo carnosos que produce un fruto grande, liso y puntiagudo [2].

Droga vegetal: Flor, fruto, semillas, corteza de las ramas, raíz y principalmente las hojas [3].

10. Composición química general y principios activos: En general es rica en variadas lactonas y alcaloides isoquinolénicos. Las hojas, tallo, corteza y semillas contienen acetogeninas anonáceas, a las cuales se le atribuyen sus propiedades medicinales, y las que se han identificado son: anocatalina, anohexocina, anomonicina, anomontacina, anomuricatinas A y B, anomuricinas A-E, anomutacina, anonacina, anonacinona, anopentocinas A-C, cis-anonacina, cis-corosolona, cohibinas A-D, bullatacina, corepoxilona, coronina, corosolina, corosolona, donhexocina, epomuriceninas A y B, gigantetrocina, gigantetrocinas A y B, gigantetrocinona, gigantetronenina, goniotalamicina, iso-anonacina, javoricina, montanacina, montecristina, muracinas A-G, muricapentocin, muricatalicin, muricatalina, muri-catenol, muricatetrocinas A y B muricatina D, muricatocinas A-C, muricinas H e I, muricoreacina, murihexocina 3, murihexocinas A-C, murihexol, murisolina, robustocina, rolliniastatinas 1 y 2, saba-delina, solamina, uvariamicinas I y IV y xilomaticina. Éstas pueden estar en concentraciones variables, encontrándose en las hojas aproximadamente en 242 mg/g (basado en el total de lactonas)

11. Contiene flavonoides como la quercetina, rutina y canferol.

12. En las raíces se ha reportado la presencia de alcaloides como coclaurina, reticulina, argentinina, aterosperminina y xilopina.

13. El total de acetogeninas α,β -insaturada- γ -lactona oscilan en el rango de 3,38 mg/g a 15,05 mg/g de droga vegetal [5-9,29].

Usos populares: En general para tratar resfriados y gripes, paludismo, desordenes gastrointestinales, problemas circulatorios como la presión arterial alta y distintos tipos de cáncer [2,8].

Usos en la terapéutica: No hay evidencia.

Efectos farmacológicos:

Anticancerígeno

Una revisión sistemática analizó artículos relacionados a las propiedades farmacológicas de la graviola, destacando la propiedad anticancerígena de ésta en estudios *in vivo* con ratas, observándose que los extractos etilacetato y etanólicos muestran una fuerte actividad, el primero reguló al alta componentes proapoptóticos, mientras que el segundo se determinó posee mayor actividad que la curcumina en carcinogénesis colorrectal inducida en roedores. Otros estudios han informado que compuestos aislados de la graviola como bullatacina en dosis de 400 mg/kg fue capaz de reducir 300 veces mejor un tumor inducido en roedores comparado con paclitaxel; y la anonacina en dosis de 10 mg/kg redujo el tamaño de tumores comparado con fármacos como cisplatino y adriamicina [8].

Un ensayo clínico doble ciego aleatorizado realizado con pacientes que padecían cáncer colorrectal, se les administró una cápsula de 300 mg de extracto de graviola (fracción soluble en etanol del extracto acuoso de las hojas) estandarizado en 3,6 mg/g de acetogenina durante 8 semanas. Los resultados mostraron que la biodisponibilidad de los activos en los sujetos que consumieron el extracto fue la adecuada para inhibir *ex vivo* las

células cancerígenas de las líneas celulares usadas en el estudio. Además, se observó que se inhibió exclusivamente el crecimiento de las células de cáncer colorrectal [10].

Distintos estudios *in vitro* e *in vivo* con ratas, en los que se han ocupado distintas líneas celulares cancerígenas, principalmente de cáncer de mamas (T47D y MCF7), hígado (HepG2), pancreático (FG/COLO357 Y CD18/HPAF), pulmón (A549), colon (HCT-116 y HT-29) y próstata (DU-145), han demostrado la actividad citotóxica a través de distintos mecanismos de acción, generalmente por inducción de componentes proapoptóticos, de extractos de graviola como etilacetato y etanólicos, principalmente el de las hojas [11-18]

Hipoglicemiante

Una revisión sistemática encontró que la función hipoglicemiante está dada por diversos mecanismos de acción de los compuestos presentes en la graviola, como lo son la inhibición enzimática, la estimulación de la proliferación de células β pancreáticas y la regulación de genes relacionados con la ingesta de alimentos [19].

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recibieron 180 mg de extracto etanólico de hojas de graviola en cápsula una, dos y tres veces al día, y comparó con glibenclamida, observándose que a los que se les administró el extracto tuvieron una reducción de la glicemia más marcada que aquellos que solo recibieron la glibenclamida, y el efecto fue más marcado cuando el extracto se administró tres veces al día [20,21].

Antiparasitario

En un estudio *in vivo* para evaluar la actividad antipalúdica del extracto acuoso de hojas de graviola, se les administró a ratas parasitadas con *Plasmodium berghei* 100 mg/kg a 1 g/kg del extracto durante 4 días, observándose que el extracto inhibió la parasitemia en forma dosis dependiente y aumentó la supervivencia de las ratas [8].

También, *in vitro* se ha demostrado que los extractos de graviola, tanto etanólicos, metanólicos como crudos, poseen una efectiva actividad contra el género *Plasmodium*, *Leishmania*, *Biomphalaria*, *Trypanosoma* y *Entamoeba*, encontrándose mayor efectividad con los extractos metanólicos de semillas contra *Plasmodium falciparum*. En este caso, se ha visto que los alcaloides de isoquinolina actúan como inhibidores de enzimas antioxidantes como la tripanotona reductasa en los géneros *Leishmania* y *Trypanosoma* [8].

Antioxidante

Diversos estudios *in vitro* han evaluado la capacidad antioxidante de la pulpa fresca, congelada, jugo crudo y hojas frescas o secas de graviola a través de ensayos ABTS, FRAP y ORAC; con estos se ha demostrado que los compuestos responsables de la acción antioxidante son de carácter lipofílico. También, extractos etanólicos, metanólicos, n-butanólicos y acuosos de las hojas se han evaluado mediante el ensayo DPPH, obteniendo que este último extracto es 1000 veces menos activo que el antioxidante hidroxitolueno butilado [8].

Antibacteriano

A través de estudios *in vitro* se ha reportado que los extractos metanólicos y acuosos de las hojas poseen actividad sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, siendo el primer extracto la que fue más efectiva contra *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (grampositivas) con un CI_{50} de 400 mg/mL, y *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumonia* (gramnegativas), siendo la CI_{50} para el primero de 200 mg/mL y, el segundo fue inhibido en casi todas las concentraciones utilizadas. Por otra parte, también se ha reportado un aumento en la potenciación de fármacos antibióticos con extractos etanólicos de hojas contra cepas multirresistentes de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* [8].

Antihipertensivo

Un estudio *in vivo* en ratas normotensas y con hipertensión arterial inducida evaluó la actividad antihipertensiva del extracto acuoso de las hojas de *Annona muricata*. Se observó que el extracto en dosis de 50 mg/kg a 150 mg/kg disminuyó significativamente de manera rápida la PAS, PAD y PAM en ratas normotensas (siendo más eficaz la dosis de 150 mg/kg). Mientras que en las ratas a las que se les indujo hipertensión, el extracto también redujo significativamente las PAS, PAD y PAM, siendo más efectivo la dosis de 100 mg/kg [22].

Otros estudios *in vivo* también sugieren que el extracto acuoso de hojas de graviola en dosis de 9,17 mg/kg a 48,50 mg/kg reduce la presión arterial por medio del bloqueo de canales de calcio y, algunos de los componentes que podrían ser los responsables de este efecto son los alcaloides coreximina y anomurina [8].

Antiulceroso

Un estudio *in vivo* evaluó el efecto de un extracto de etilacetato de hojas de graviola en dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg administrado en ratas a las que previamente se les indujo ulcera gástrica. Se observó un efecto protector similar al del omeprazol. Probablemente este efecto es debido a sus propiedades antioxidantes que aumentan los grupos sulfhidrilos no proteicos de la mucosa, lo que produce un aumento de ésta en la pared gástrica y atenuación de la acidez gástrica [8,23].

Antiinflamatorio y analgésico

Un estudio en el que se ocuparon ratas con artritis y otras con edema inducido ha demostrado la actividad contra inflamación aguda y crónica de los extractos etanólicos de hojas de graviola en dosis de 3 mg/kg a 100 mg/kg, asociándose a una atenuación en la expresión de citoquinas proinflamatorias. Por otra parte, también se ha demostrado que el fruto de graviola posee acción analgésica por medio de interacciones con la vía opioidérgica [23].

Hepatoprotector

Un estudio *in vivo* donde se ocuparon ratas a las que se les indujo hiperbilirrubinemia evaluó los efectos curativos y profilácticos de un extracto acuoso de hojas de graviola. Se observó que la administración del extracto en dosis de 400 mg/kg redujo significativamente los niveles de bilirrubina y también ejerció un efecto profiláctico cuando se administró antes del

agente inductor. Por otra parte, el extracto redujo significativamente la bilirrubina, ALT y LDH, siendo similares e incluso mejores a los niveles provocados por 100 mg de silimarinas [25].

Otro estudio *in vivo* realizado en ratas a las que se les indujo fibrosis hepática, se les administró 200 mg/kg de extracto etanólico de hojas de graviola. Al finalizar el experimento, se observó que la administración del extracto de hojas de graviola revirtió significativamente las alteraciones de las fibrosis provocadas por dimetilnitrosamina, como fueron en los niveles de proteínas totales, albúmina, bilirrubina total y LDH [26].

Ansiolítico y sedativo

Se realizó un estudio *in vivo* en ratas, a las que se les sometieron a distintas pruebas conductuales para evaluar el efecto sedativo, ansiolítico y anticonvulsivo con la administración de un extracto hidroalcohólico estandarizado de hojas de graviola. En la evaluación del efecto sedativo se observó una disminución de la locomoción espontánea, por disminución en la excitabilidad del SNC, lo que sugiere que el extracto disminuye los niveles de dopamina y noradrenalina, en dosis de 25 mg/kg a 100 mg/kg. Por otra parte, en la evaluación del efecto ansiolítico y anticonvulsivo, este se vio en las pruebas con dosis de 100 mg/kg y se sugiere que principalmente la vía gabaérgica es la responsable [7].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: El consumo de coenzima Q10 puede reducir la actividad de la graviola. Por otra parte, el consumo de esta especie puede potenciar el efecto de fármacos antihipertensivos y depresores cardíacos. También puede potenciar el efecto de antidepresivos e interferir con la actividad de inhibidores de la MAO [5].

Contraindicaciones: Su consumo debe evitarse en personas con hipersensibilidad a esta especie u otra de la familia Annonaceae como chirimoya, entre otros. Por otra parte, por su efecto estimulante de la fibra uterina en estudios con ratas, se recomienda no consumirla durante el embarazo [5].

No se sugiere su uso en personas con presión arterial baja [5].

Efectos secundarios: Se han reportado casos de náuseas y sensación de quemazón en el epigastrio [5,27].

Efectos tóxicos: Dosis altas por sobre 1 g/kg puede provocar hipoglicemia e hiperlipidemia, mientras que por sobre los 5 g/kg se ha reportado que podría provocar daño renal. Además, ciertos alcaloides de la especie como lo son la reticulina y coreximina, y las acetogeninas solamina, anonacinona, isoanonacinona y anonacina pueden ser tóxicas para células dopaminérgicas, afectando la producción energética de estas, principalmente cuando hay una administración prolongada de ciertas partes de la especie como el fruto [8,27].

Productos registrados en Chile: No tiene [28].

Referencias:

1. *Annona muricata* L. [Internet]. Plantnet. 2022 [citado el 26 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://identify.plantnet.org/es/the-plant-list/species/Annona%20muricata%20L./data>
2. *Annona muricata* L. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 08 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/1600001>
3. Monografía de Guanábana - Graviola. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2022 [citado el 26 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/guanabana-graviola.html>
4. *Annona muricata* L. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2022 [citado el 26 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://tropicos.org/name/1600001>
5. Graviola - *Annona muricata*. [Internet]. Rain-Tree Publishers. 2004 [citado el 26 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://rain-tree.com/graviola.htm>
6. Gajalakshmi, S., Vijayalakshmi, S., & Devi, R. V. (2012). Phytochemical and pharmacological properties of *Annona muricata*: a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 3-6.
7. Souza, D. O., Dos Santos Sales, V., de Souza Rodrigues, C. K., de Oliveira, L. R., Santiago Lemos, I. C., de Araújo Delmondes, G., Monteiro, Á. B., do Nascimento, E. P., Sobreira Dantas Nóbrega de Figueiredo, F. R., Martins da Costa, J. G., Pinto da Cruz, G. M., de Barros Viana, G. S., Barbosa, R., Alencar de Menezes, I. R., Bezerra Felipe, C. F., & Kerntopf, M. R. (2018). Phytochemical Analysis and Central Effects of *Annona Muricata* Linnaeus: Possible Involvement of the Gabaergic and Monoaminergic Systems. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 17(4), 1306–1317.
8. Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F., & El-Shemy, H. A. (2017). *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 10(9), 835–848. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.009>
9. Mulia, K., Krisanti, E., Maulana, T., & Dianursanti, D. (2015). Selective Polarity-guided Extraction and Purification of Acetogenins in *Annona muricata* L. Leaves. *International Journal of Technology*, 6(7), 1221. <https://doi.org/10.14716/ijtech.v6i7.1983>
10. Indrawati, L., Ascobat, P., Bela, B., Abdullah, M., & Surono, I. S. (2017). The effect of an *Annona muricata* leaf extract on nutritional status and cytotoxicity in colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 26(4), 606–612. <https://doi.org/10.6133/apjcn.062016.02>
11. Prasasti, E., Rachmani, N., Suhesti, T.S., & Widiastuti, R. (2012). THE BREAST OF ANTICANCER FROM LEAF EXTRACT OF *ANNONA MURICATA* AGAINST CELL LINE IN T47D.
12. Hadisaputri, Y. E., Habibah, U., Abdullah, F. F., Halimah, E., Mutakin, M., Megantara, S., Abdulah, R., & Diantini, A. (2021). Antiproliferation Activity and Apoptotic Mechanism of Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves Extract and Fractions

- on MCF7 Breast Cancer Cells. *Breast cancer* (Dove Medical Press), 13, 447–457. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S317682>
13. YANG, H., LIU, N., & LEE, S. (2016). Ethanol Extract of *Annona Muricata*. L Induces liver Cancer Cell Apoptosis through ROS Pathway. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 9(3), 919-925. <https://doi.org/10.13005/bpj/1030>
 14. Foster, K., Oyenih, O., Rademan, S., Erhabor, J., Matsabisa, M., Barker, J., ... & Delgoda, R. (2020). Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by *Annona muricata* L. bark extract and phytochemical, annonacin. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 1-15.
 15. Yang, C., Gundala, S. R., Mukkavilli, R., Vangala, S., Reid, M. D., & Aneja, R. (2015). Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis*, 36(6), 656–665. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv046>
 16. Yajid, A. I., Ab Rahman, H. S., Wong, M. P. K., & Wan Zain, W. Z. (2018). Potential Benefits of *Annona muricata* in Combating Cancer: A Review. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*, 25(1), 5–15. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.1.2>
 17. Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., Paydar, M., Rouhollahi, E., & Karimian, H. (2014). *Annona muricata* leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of NF-κB. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 299. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-299>
 18. Zorofchian Moghadamtousi, S., Karimian, H., Rouhollahi, E., Paydar, M., Fadaeinasab, M., & Abdul Kadir, H. (2014). *Annona muricata* leaves induce G₁ cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *Journal of ethnopharmacology*, 156, 277–289. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.011>
 19. Martín Del Campo-Rayas, P., Valdez Miramontes, E. H., & Reyes Castillo, Z. (2022). *Annona muricata* as Possible Alternative in the Treatment of Hyperglycemia: A Systematic Review. *Journal of medicinal food*, 25(3), 219–229. <https://doi.org/10.1089/jmf.2021.0058>
 20. Arroyo, Jorge, Martínez, Jaime, Ronceros, Gerardo, Palomino, Robert, Villarreal, Aníbal, Bonilla, Pablo, Palomino, Christian, & Quino, Mariano. (2009). Efecto hipoglicemizante coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamida. *Anales de la Facultad de Medicina*, 70(3), 163-167. Recuperado en 18 de noviembre de 2022, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832009000300002&lng=es&tlng=es.
 21. Coskun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., & Oter, S. (2005). Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacological research*, 51(2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.06.002>
 22. Sokpe, A., Mensah, M. L. K., Koffuor, G. A., Thomford, K. P., Arthur, R., Jibira, Y., Baah, M. K., Adedi, B., & Agbemenyah, H. Y. (2020). Hypotensive and Antihypertensive Properties and Safety for Use of *Annona muricata* and *Persea*

- americana and Their Combination Products. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2020, 8833828. <https://doi.org/10.1155/2020/8833828>
23. Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M., & Kadir, H. A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International journal of molecular sciences*, 16(7), 15625–15658. <https://doi.org/10.3390/ijms160715625>
24. Poma, E. M., Requis, E. R., Gordillo, G. C., & Fuertes, C. M. (2011). Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria de la *Annona muricata* L. (guanábana) de Cuzco. *Ciencia E Investigación*, 14(2), 29–33. <https://doi.org/10.15381/ci.v14i2.3168>
25. Arthur, F. K., Woode, E., Terlabi, E. O. & Larbie, C. (2012). Bilirubin Lowering Potential of *Annona muricata* (Linn.) In Temporary Jaundiced Rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 7(2), 33-40. <https://doi.org/10.3844/ajptsp.2012.33.40>
26. Usunobun, U. & Okolie, N. (2016). *Annona muricata* prevent hepatic fibrosis by enhancing lysosomal membrane stability and suppressing extracellular matrix protein accumulation. *International Journal of Medicine*, 4(1), 10. <https://doi.org/10.14419/ijm.v4i1.5784>
27. Chan, W. J. J., McLachlan, A. J., Hanrahan, J. R., & Harnett, J. E. (2019). The safety and tolerability of *Annona muricata* leaf extract: a systematic review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/jphp.13182>
28. Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 08 de diciembre del 2022]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
29. Nugraha, A. S., Haritakun, R., Lambert, J. M., Dillon, C. T., & Keller, P. A. (2021). Alkaloids from the root of Indonesian *Annona muricata* L. *Natural product research*, 35(3), 481–489. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1638380>

Guaraná



Fig.1 Frutos de *Paullinia cupana* Kunth [1].



Fig.2 Frutos y hojas de *Paullinia cupana* Kunth [1].

Nombre científico: *Paullinia cupana* Kunth [2].

Sinonimias: *Paullinia brasiliensis* Lodd. ex Radlk, *Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Ducke, *Paullinia sorbilis* Mart [2].

Nombres comunes: Guaraná, Cupana, Paulinia, Guaranazeiro, Guanazeiro y Guará [3].

Familia: Sapindaceae [2].

Distribución geográfica: Es originaria de la cuenca del Amazonas, y se encuentra principalmente en esta zona de Brasil, Ecuador, Perú y Venezuela [4].

Descripción: Liana monoica que puede alcanzar hasta los 12 metros de altura. Hojas alternas, imparipinnadas, ovaladas y dentadas. Sus inflorescencias son en panícula, en racimos axilares o terminales. Flores blancas con brácteas y bractéolas pequeñas. El fruto es una baya esférica y de un color rojo brillante, en cuyo interior puede haber una o cuatro semillas. Éstas tienen forma redondeadas, marrón oscuras, brillantes y están parcialmente rodeadas por un arilo blanco [5-7].

Droga vegetal: Semillas desprovistas de tegumento, desecadas y habitualmente tostada y pulverizada [8].

Composición química general y principios activos: Sus principales constituyentes son las bases xánticas derivadas de la metilxantina como la cafeína, teobromina y teofilina, siendo la primera la cual se encuentra en mayor concentración entre un 1,2% a 7,97% correspondiente entre 40 mg y 80 mg de cafeína por gramo de extracto, pudiendo ser mayor hasta 2 a 5 veces respecto a la *Coffea arabica* L. y que en esta especie se denomina guaranina [7,8,9].

Contiene taninos como las proantocianidinas como las A2, B2, B3, B4 y C1, también catequina y epicatequina que se encuentran con mayor prevalencia; éstos pueden encontrarse en una concentración entre 1,5% y 12% de la droga vegetal seca. Además, se han descrito saponósidos como el timbonósido y aceite esencial como metilbencenos, monoterpenos y sesquiterpenos cíclicos [8,9].

Su fracción volátil está principalmente constituida por carvacrol [8].

Usos populares: En Síndrome de Fatiga Crónica, para reducir el cansancio físico y mental, como estimulante, diurético, astringente, preventivo de la malaria y disentería, así como coadyuvante en la pérdida de peso y casos de hipotensión [10].

Usos en la terapéutica: Tratamiento sintomático de la fatiga y sensación de debilidad [11].

Efectos farmacológicos:

Estimulante del Sistema Nervioso Central (SNC) y efectos sobre la cognición y estado del ánimo

La cafeína, una xantina contenida en el guaraná en grandes cantidades como ya se ha mencionado, es la principal responsable de los efectos estimulantes sobre el SNC que se detallarán en los siguientes estudios. Esta molécula una vez absorbida en el intestino delgado puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro, lugar donde ejerce sus acciones estimulantes a través de tres mecanismos de acción, el primero de ellos es actuar como antagonista competitivo de los receptores de adenosina A₁ y A_{2A}, produciendo un aumento en la liberación de dopamina, noradrenalina y glutamato en neuronas de determinadas áreas cerebrales; otro de los mecanismos es inhibir de forma competitiva y no selectiva la acción de fosfodiesterasas, aumentando las concentraciones de AMP cíclico a nivel intracelular y, a nivel muscular producir la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático e inhibir su recaptación; estos mecanismos también conllevan, por ejemplo, a una recuperación más rápido de glucógeno post ejercicio, aumentar la oxidación de ácidos grasos al estimular la lipasa sensible a hormonas e inhibir la actividad de la glucógeno fosforilasa. De esta manera se explican otros efectos a parte del estimulante del SNC como el ejercido en el sistema cardiovascular al producir taquicardias que, si el compuesto se consume en grandes cantidades aumenta el riesgo de arritmias, así como también se ha observado en distintos estudios su efecto vasoconstrictor y capacidad de aumentar la presión arterial media [12,13].

Una revisión sistemática y metaanálisis evaluó el efecto de la administración aguda de la droga vegetal sobre el desempeño cognitivo en pacientes a los que se les administraron dosis que van desde los 37,5 mg a 500 mg con su equivalente en cafeína de 4,2 mg a 100

mg, unos con extractos estandarizados, en cápsulas y polvo disuelto en agua (en botella), entre otros; y tiempos de intervención de 15 mn a 360 mn, midiéndose el efecto a través de distintas pruebas cognitivas. Se observó que el guaraná solo mostró una disminución del tiempo de respuesta, es decir, un rendimiento más rápido de lo requerido en las pruebas cognitivas, sin afectar la precisión, cuyos valores no son significativos [14].

También, una revisión sistemática con metaanálisis evaluó el efecto del guaraná en dosis de 15 mg a 100 mg por día, principalmente extractos secos y en cápsulas, con periodos de intervención de 21 a 90 días, en la fatiga de pacientes con cáncer. Como resultado se observó que no hubo reducción de ésta en los pacientes frente al placebo [15].

Un ensayo clínico cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó la eficacia del guaraná en polvo diluido en 250 mL de agua (presentación en botella) en el desempeño cognitivo antes y después de una intervención con 125 mg/kg de guaraná en un ejercicio de ciclismo de alta intensidad. En las pruebas de tiempo de reacción y elección quienes recibieron guaraná tuvieron el menor tiempo después del ejercicio, así también se observó un aumento en el estado de alerta [16].

Ensayos clínicos controlados en los que se han utilizado dosis de 360 mg y 500 mg de droga vegetal administrados tres y dos veces al día, respectivamente, en pacientes sanos y adultos mayores, en los que se midieron estado de ánimo, ansiedad, bienestar general, y también realización de pruebas cognitivas. Han observado que no hubo diferencias significativas en los parámetros que midieron en las áreas evaluadas mencionadas anteriormente [17,18].

Estudios *in vivo* con ratas han evaluado el efecto sobre el comportamiento de estas. Uno comparó el efecto del extracto de guaraná en dosis de 25 mg/kg y 50 mg/kg y cafeína en dosis de 10 mg/kg y 20 mg/kg, ambas comparadas con placebo a través de la prueba de natación forzada (FST) y campo abierto (OFT). Se observó que ambos redujeron la duración de inmovilidad en la primera prueba, comparándose al efecto de los fármacos antidepresivos en estos animales. Además, dosis más altas de 100 mg/kg de guaraná y 30 mg/kg de cafeína mejoraron significativamente la actividad locomotora en la segunda prueba. Resultados similares se obtuvieron en un estudio con las mismas características con extracto de semilla de guaraná, en el que hubo una mejora en la prueba del laberinto acuático de Morris, donde la mejora fue tanto en ratas normales como en aquellas con amnesia inducida por escopolamina; sin embargo, no hubo cambios en la prueba de OFT a dosis de 30 mg/kg [19,20].

Antioxidante

En un estudio *in vivo* en individuos se les administró 3 g de polvo de droga vegetal, la cual contenía aproximadamente 150 mg de catequinas y 20 mg de proantocianidinas durante 15 días para evaluar el efecto antioxidante de esta. Se observó que la catalasa y glutatión peroxidasa en eritrocitos se mantuvieron sobre el nivel basal desde el primer hasta el último día de intervención [21].

En un estudio *in vitro* se trabajó con extractos acuosos, metanólicos, acetónicos y etanólicos de la droga vegetal, siendo el primero el que contenía mayor concentración de cafeína y catequinas, con el propósito de evaluar la actividad antioxidante. Se observó que los cuatro extractos mostraron una fuerte propiedad antioxidante [22].

Otro estudio *in vitro* caracterizó una fracción de polisacáridos de la droga vegetal, con la cual se obtuvo la pectina y se hizo la prueba del DPPH junto a un extracto metanólico de semillas de guaraná; en ambas con concentraciones aproximadas de 0,1 mg/mL a 10 mg/mL para medir actividad antioxidante. Se observó que el extracto metanólico tiene una actividad antioxidante mayor al de la fracción de polisacáridos [23].

Por último, otro estudio *in vitro* demostró que una fracción obtenida del guaraná con una alta concentración de taninos y libre de metilxantinas presentó la mayor actividad antioxidante en la prueba del DPPH con un CI_{50} de 5,88 $\mu\text{g/mL}$ versus las otras fracciones que contenían menor concentración de taninos e incluían metilxantinas como la cafeína [24].

Antimicrobiano

Se ha demostrado a través de un estudio *in vitro* en el que 1 mL de 20 g/100 mL de extracto etanólico de semillas de guaraná presenta una fuerte actividad antimicrobiana contra los hongos *Aspergillus niger*, *Trichoderma viride* y *Penicillium cyclopium*, y contra bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* y grampositiva como *Bacillus cereus*, en comparación con el extracto acuoso que mostró una actividad menor [22].

Por otra parte, otro estudio *in vitro* que trabajó con un extracto semipurificado de la droga vegetal y en el que se identificaron los compuestos como cafeína, catequina, epicatequina y proantocianidinas B2, B3 y B4, evaluó el efecto antibacteriano de este contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, no observándose actividad contra estas cepas en concentraciones de hasta 1000 $\mu\text{g/mL}$ [25].

Antiinflamatorio

En un estudio *in vitro* donde se ocupó una línea celular humana derivada de leucemia monocítica aguda (THP-1) se evaluó la actividad antiinflamatoria de cuatro tipos de fracciones de extracto de la droga vegetal, induciendo en esta línea inflamación. Se observó que todas las fracciones produjeron una reducción significativa de la liberación de interleucinas proinflamatorias, siendo mayor la fracción de mayor concentración de taninos y libre de metilxantinas [24].

En otro estudio *in vitro* donde se cultivó una línea celular de fibroblastos dérmicos humanos (HFF-1) para evaluar el efecto antiinflamatorio, antioxidante y antiapoptótico de un extracto hidroalcohólico de la droga vegetal, resultó en que la concentración de 5 $\mu\text{g/mL}$ no indujo la producción de citoquinas proinflamatorias y un aumento significativo en los niveles de IL-10 (citocina antiinflamatoria) [26].

Neuroprotector

Un estudio *in vivo* evaluó el efecto neuroprotector del extracto hidroalcohólico de guaraná a concentraciones de 10 mg/mL y 50 mg/mL en modelos de la enfermedad de Alzheimer (EA) y Parkinson (EP) ocupando *Caenorhabditis elegans* para este propósito. Se observó que el extracto a concentración de 50 mg/mL a nivel muscular disminuyó la agregación proteica de poliglutamina y en neuronas sensoriales redujo la muerte por la disminución del agregado proteico mencionado. También produjo un retraso en la parálisis producida por la placa β -amiloide [27].

Un estudio *in vitro* evaluó el efecto neuroprotector del guaraná sobre un modelo celular de cerebro y cerebelo de ratas expuestas al fármaco neurotóxico vincristina (VCR) y concentraciones de extracto hidroalcohólico de guaraná de 10 μ g/mL a 300 μ g/mL. Se observó que el guaraná redujo los niveles de especies reactivas de oxígeno producidos por VCR a través de un aumento en la actividad de la enzima catalasa [28].

Por último, un estudio *in vitro* evaluó el efecto de un extracto seco de guaraná contra la citotoxicidad inducida por la rotenona en una línea celular de neuroblastoma dopaminérgico humano (SH-SY5Y) a concentración de 0,312 mg/mL y 0,625 mg/mL. Se observó que de manera dosis dependiente el extracto aumentó significativamente la viabilidad de la línea celular, observándose una disminución significativa de lactato deshidrogenasa con la concentración de 0,312 mg/mL y, con ambas concentraciones la condensación de la cromatina y la fragmentación nuclear se redujeron significativamente [29].

Protector cardiovascular

Un estudio epidemiológico *in vivo* evaluó el efecto del consumo habitual de guaraná en una población anciana (637) de una localidad amazónica de Brasil en comparación con los que no consumían habitualmente la droga vegetal (421) y los que nunca han consumido (239), sobre los parámetros bioquímicos y antropométricos asociados a trastornos metabólicos. Se observó que la prevalencia de obesidad, hipertensión y otros trastornos del síndrome metabólico fue menor en el primer grupo, además de presentar en hombres menor circunferencia de cintura, y en mujeres del segundo grupo menores niveles de colesterol total y LDL, mientras que el último grupo presentó valores menores en la presión arterial sistólica y diastólica [30].

En un estudio *in vivo* realizado en conejos se evaluó el efecto antiagregante plaquetario del extracto acuoso de guaraná a una concentración de 100 mg/mL. Se observó una disminución de la agregación plaquetaria en un 37% y de la formación de tromboxano en un 78% respecto a los controles [31].

Anticancerígeno

En un estudio *in vivo* realizado con ratas se evaluó el efecto apoptótico del extracto acuoso de guaraná en dosis de 2 mg/kg, donde se les inyectó en la vena de la cola células de melanoma (B16/F10). Se observó que el extracto aumentó el índice apoptótico 4,85 veces, redujo en un 57,9% el índice de proliferación y tuvieron una reducción del 68,6% del área con carga tumoral respecto al grupo control [32].

Otro estudio *in vivo* realizado en ratas que fueron inyectadas con células de carcinoma ascítico de Ehrlich (CAE), evaluó el efecto antiproliferativo de un extracto etanólico de guaraná en dosis de 100 mg/kg a 2 g/kg. Se observó al finalizar la intervención que con la dosis de 2 g/kg disminuyeron el volumen de la ascitis en un 45%, número de células de CAE en un 54% y hemorragia, aumentando significativamente la supervivencia de los animales respecto al control [33].

Por último, un estudio realizado *in vivo* con ratas a las que se les indujo hepatocarcinogénesis con DEN se les administró extracto en polvo de guaraná en dosis de 0,1 mg/kg a 2 mg/kg. Se observó que la incidencia y multiplicidad de las lesiones macroscópicas hepáticas disminuyeron, como también lo hizo el antígeno de proliferación nuclear y las lesiones preneoplásicas [34].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: Evitar uso concomitante con medicamentos como lamotrigina y amiodarona por disminución en la concentración plasmática de estos. También evitar uso con otros estimulantes del sistema nervioso central por efecto sinérgico que puede conllevar a riesgos cardiovasculares [35].

Contraindicaciones: Evitar en personas con hipersensibilidad a la especie vegetal u otra de la familia Sapindaceae. En general su uso no está recomendado en personas con problemas cardiovasculares, dolores de cabeza crónicos, insomnio, diabetes, úlceras estomacales y en mujeres que están embarazadas o amamantando, también en personas epilépticas por exacerbación de convulsiones por reducción del umbral convulsivo [9,26,35].

Efectos secundarios: Si bien en la mayoría de los casos no se presentan efectos adversos, se han reportado alteraciones del sistema nervioso, ansiedad, irritabilidad, mioglobinuria y agresividad [9].

Efectos tóxicos: Estudios *in vivo* realizados en ratas macho han demostrado toxicidad aguda con una DL₅₀ de 1,825 g/kg vía oral, observándose también una disminución en el peso de los pulmones con dosis de 0,1 g/kg [36].

Estudios *in vitro* han reportado que presenta efectos citotóxicos a dosis altas, con una CI₅₀ de 32 mg/mL y 40 mg/mL, y han sugerido que dosis elevadas de la droga vegetal puede ser perjudicial para la salud. Sin embargo, no se han reportado efectos tóxicos en humanos. Por otra parte, al ser esta especie rica en cafeína, debe tenerse en cuenta que con este compuesto aislado puede producirse toxicidad aguda en dosis sobre los 10 g al día [18,36].

Productos registrados en Chile:

- Guaraná Cápsulas 400 mg – Pharma Knop - N-29/11 – No vigente (Ingredientes: Polvo de semilla de *Paullinia cupana* H.B.K. var. *Sorbillis* 400 mg) [37].
- Eufytose Jarabe – Roche - N-378/05 – No vigente (Ingredientes: Crategus T.M 5 mL/100mL, Marrubio alcoholato 15,6 mL/100mL, Nuez de cola extracto líquido 2 mL/100mL, *Passiflora incarnata* extracto fluido 8 mL/100mL, *Paullinia cupana* extracto líquido 0,5 mL/100mL, Regaliz extracto fluido 0,8 mL/100mL, Valeriana extracto blando 2 mL/100mL) [37].

- Eufytose Grageas – Roche - H-7/07– No vigente (Ingredientes: Crategus extracto seco de flores 10 mg, Marrubio negro extracto seco de flores 10 mg, Nuez de cola polvo 60 mg, *Passiflora incarnata* extracto seco 40 mg, *Paullinia cupana* polvo semilla 15 mg, Regaliz extracto seco 4 mg, Valeriana raíz extracto seco 50 mg) [37].
- Complejo Armónico Número 59 - Laboratorio Serey - H-246/98 – No vigente (Ingredientes: Acidum phosphoricum D6 0,055 g/100g, *Aloe socotrina* C30 0,055 g/100g, China D3 0,055 g/100g, *Croton tiglium* D6 0,055 g/100g, Ipecacuanha D6 0,055 g/100g, *Paullinia sorbilis* D3 0,055 g/100g) [37].

Referencias

1. Guaraná (*Paullinia cupana*). [Internet]. iNaturalist. 2022 [citado el 03 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://inaturalist.mma.gob.cl/taxa/431412-Paullinia-cupana>
2. *Paullinia cupana* Kunth. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2022 [citado el 05 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/28600664>
3. Ministerio de la Protección Social República de Colombia. (2008). Guaraná. Vademécum de Colombiano de Plantas Medicinales (pp. 143-144).
4. *Paullinia cupana* Kunth. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2022 [citado el 03 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/28600664>
5. Guarana. [Internet]. Rain-Tree Publishers. 2019 [citado el 03 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://rain-tree.com/guarana.htm#.VFSSbvmG-So>
6. KUSKOSKI, Eugenia M., ROSEANE, Fett, GARCÍA A., Agustín, & TRONCOSO G., Ana M.. (2005). PROPIEDADES QUÍMICAS Y FARMACOLÓGICAS DEL FRUTO GUARANÁ (*Paullinia cupana*). Vitae, 12(2), 45-52. Retrieved November 25, 2022, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-40042005000200006&lng=en&tlng=es.
7. Schimpl, F. C., da Silva, J. F., Gonçalves, J. F., & Mazzafera, P. (2013). Guarana: revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. Journal of ethnopharmacology, 150(1), 14–31. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.023>
8. Monografía de Guaraná. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2022 [citado el 03 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/guarana.html>
9. Marques, L. L. M., Ferreira, E. D. F., Paula, M. N. de ., Klein, T., & Mello, J. C. P. de .. (2019). *Paullinia cupana*: a multipurpose plant - a review. Revista Brasileira De Farmacognosia, 29(Rev. bras. farmacogn., 2019 29(1)), 77–110. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.08.007>
10. Guarana (Herb/Suppl). [Internet]. Medscape. 2023 [citado el 04 de enero del 2023]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/brazilian-cocoa-guarana-gum-guarana-344539#2>
11. Committee on Herbal Medicinal Products. (2012). Community herbal monograph on *Paullinia cupana* Kunth ex H.B.K. var. *Sorbilis* (Mart.) Ducke, semen.

12. Cappelletti, S., Piacentino, D., Sani, G., & Aromatario, M. (2015). Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug?. *Current neuropharmacology*, 13(1), 71–88. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210215655>
13. Moreyra, C. Castellanos, V. (2018). Efecto de la cafeína sobre la presión arterial y parámetros de la rigidez vascular. *Insuficiencia cardíaca*. 13(2), 67-71. <https://www.redalyc.org/journal/3219/321958044004/html/>
14. Hack, B., Penna, E. M., Talik, T., Chandrashekhar, R., & Millard-Stafford, M. (2023). Effect of Guarana (*Paullinia cupana*) on Cognitive Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(2), 434. <https://doi.org/10.3390/nu15020434>
15. de Araujo, D. P., Pereira, P. T. V. T., Fontes, A. J. C., Marques, K. D. S., de Moraes, É. B., Guerra, R. N. M., & Garcia, J. B. S. (2021). The use of guarana (*Paullinia cupana*) as a dietary supplement for fatigue in cancer patients: a systematic review with a meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(12), 7171–7182. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06242-5>
16. Gurney, T., Bradley, N., Izquierdo, D., & Ronca, F. (2022). Cognitive Effects of Guarana Supplementation with Maximal Intensity Cycling. *The British journal of nutrition*, 1–21. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0007114522002859>
17. Silvestrini, G. I., Marino, F., & Cosentino, M. (2013). Effects of a commercial product containing guaraná on psychological well-being, anxiety and mood: a single-blind, placebo-controlled study in healthy subjects. *Journal of negative results in biomedicine*, 12, 9. <https://doi.org/10.1186/1477-5751-12-9>
18. Galduróz, J. C., & Carlini, E. A. (1996). The effects of long-term administration of guarana on the cognition of normal, elderly volunteers. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 114(1), 1073–1078. <https://doi.org/10.1590/s1516-31801996000100003>
19. Campos, A. R., Barros, A. I., Albuquerque, F. A., M Leal, L. K., & Rao, V. S. (2005). Acute effects of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) on mouse behaviour in forced swimming and open field tests. *Phytotherapy research : PTR*, 19(5), 441–443. <https://doi.org/10.1002/ptr.1471>
20. Otobone, F. J., Sanches, A. C., Nagee, R. L., Martins, J. V. C., Obici, S., Mello, J. C. P. D., & Audi, E. A. (2005). Effect of crude extract and its semi purified constituents from guaraná seeds [*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) lucke] on cognitive performance in Morris water maze in rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 48(5), 723-728. <https://doi.org/10.1590/s1516-89132005000600007>
21. Yonekura, L., Martins, C. A., Sampaio, G. R., Monteiro, M. P., César, L. A., Mioto, B. M., Mori, C. S., Mendes, T. M., Ribeiro, M. L., Arçari, D. P., & Torres, E. A. (2016). Bioavailability of catechins from guaraná (*Paullinia cupana*) and its effect on antioxidant enzymes and other oxidative stress markers in healthy human subjects. *Food & function*, 7(7), 2970–2978. <https://doi.org/10.1039/c6fo00513f>

22. Majhenič, L., Škerget, M., & Knez, Ž. (2007). Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. *Food Chemistry*, 104, 1258-1268.
23. Dalonso, N., & Petkowicz, C. L. (2012). Guarana powder polysaccharides: characterisation and evaluation of the antioxidant activity of a pectic fraction. *Food chemistry*, 134(4), 1804–1812. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.088>
24. Machado, K. N., Paula Barbosa, A., de Freitas, A. A., Alvarenga, L. F., Pádua, R. M., Gomes Faraco, A. A., Braga, F. C., Vianna-Soares, C. D., & Castilho, R. O. (2021). TNF- α inhibition, antioxidant effects and chemical analysis of extracts and fraction from Brazilian guaraná seed powder. *Food chemistry*, 355, 129563. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129563>
25. Ushirobira, T. M. A., Yamaguti, E., Uemura, L. M., Nakamura, C. V., Dias Filho, B. P., & Mello, J. P. (2007). Chemical and microbiological study of extract from seeds of guarana (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*). *Acta Farm Bonaerense*, 26, 5-9.
26. Maldaner, D. R., Pellenz, N. L., Barbisan, F., Azzolin, V. F., Mastella, M. H., Teixeira, C. F., Duarte, T., Maia-Ribeiro, E. A., da Cruz, I. B. M., & Duarte, M. M. M. F. (2020). Interaction between low-level laser therapy and Guarana (*Paullinia cupana*) extract induces antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects and promotes proliferation in dermal fibroblasts. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(3), 629–637. <https://doi.org/10.1111/jocd.13055>
27. Boasquíviz, P. F., Silva, G. M. M., Paiva, F. A., Cavalcanti, R. M., Nunez, C. V., & de Paula Oliveira, R. (2018). Guarana (*Paullinia cupana*) Extract Protects *Caenorhabditis elegans* Models for Alzheimer Disease and Huntington Disease through Activation of Antioxidant and Protein Degradation Pathways. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 9241308. <https://doi.org/10.1155/2018/9241308>
28. Veloso, C. F., Machado, A. K., Cadoná, F. C., Azzolin, V. F., Cruz, I. B. M., & Silveira, A. F. (2018). Neuroprotective effects of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) against vincristine in vitro exposure. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 5, 65-70.
29. de Oliveira, D. M., Barreto, G., Galeano, P., Romero, J. I., Holubiec, M. I., Badorrey, M. S., Capani, F., & Alvarez, L. D. (2011). *Paullinia cupana* Mart. var. *Sorbilis* protects human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cell line against rotenone-induced cytotoxicity. *Human & experimental toxicology*, 30(9), 1382–1391. <https://doi.org/10.1177/09603271110389837>
30. Krewer, C.daC., Ribeiro, E. E., Ribeiro, E. A., Moresco, R. N., da Rocha, M. I., Montagner, G. F., Machado, M. M., Viegas, K., Brito, E., & da Cruz, I. B. (2011). Habitual intake of guaraná and metabolic morbidities: an epidemiological study of an elderly Amazonian population. *Phytotherapy research : PTR*, 25(9), 1367–1374. <https://doi.org/10.1002/ptr.3437>
31. Bydlowski, S. P., D'Amico, E. A., & Chamone, D. A. (1991). An aqueous extract of guaraná (*Paullinia cupana*) decreases platelet thromboxane synthesis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 24(4), 421–424.

32. Fukumasu, H., Avanzo, J. L., Nagamine, M. K., Barbuto, J. A., Rao, K. V., & Dagli, M. L. (2008). *Paullinia cupana* Mart var. *sorbilis*, guaraná, reduces cell proliferation and increases apoptosis of B16/F10 melanoma lung metastases in mice. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 41(4), 305–310. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2008000400008>
33. Fukumasu, H., Latorre, A. O., & Zaidan-Dagli, M. L. (2011). *Paullinia cupana* Mart. var. *sorbilis*, guarana, increases survival of Ehrlich ascites carcinoma (EAC) bearing mice by decreasing cyclin-D1 expression and inducing a G0/G1 cell cycle arrest in EAC cells. *Phytotherapy research : PTR*, 25(1), 11–16. <https://doi.org/10.1002/ptr.3216>
34. Fukumasu, H., da Silva, T. C., Avanzo, J. L., de Lima, C. E., Mackowiak, I. I., Atroch, A., de Souza Spinosa, H., Moreno, F. S., & Dagli, M. L. (2006). Chemopreventive effects of *Paullinia cupana* Mart var. *sorbilis*, the guaraná, on mouse hepatocarcinogenesis. *Cancer letters*, 233(1), 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.03.007>
35. Patrick, M., Kim, H. A., Oketch-Rabah, H., Marles, R. J., Roe, A. L., & Calderón, A. I. (2019). Safety of Guarana Seed as a Dietary Ingredient: A Review. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(41), 11281–11287. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03781>
36. Antonelli-Ushirobira, T. M., Kaneshima, E. N., Gabriel, M., Audi, E. A., Marques, L. C., & Mello, J. C. (2010). Acute and subchronic toxicological evaluation of the semipurified extract of seeds of guaraná (*Paullinia cupana*) in rodents. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 48(7), 1817–1820. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.04.013>
37. Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 03 de enero del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl>

Lingonberry



Fig.1 Hojas y flores de *Vaccinium vitis-idaea* L [1].



Fig.2 Frutos y hojas de *Vaccinium vitis-idaea* L [1].

Nombre científico: *Vaccinium vitis-idaea* L [2].

Sinonimias: *Rhodococcum vitis-idaea* (L.) Avrorin, *Vaccinium jesoense* Miq, *Vitis-idaea punctata* Moench [2].

Nombres comunes: Lingonberry, Arandano rojo, Brusnica [3].

Familia: Ericaceae [2].

Distribución geográfica: Es nativa de los bosques boreales de la zona norte de Europa, Asia y América [2-4].

Descripción: Subarbusto perenne que alcanza 2,5 a 25 cm de altura. Posee inflorescencias en racimos colgantes con 2 a 8 flores, las cuales tienen pedúnculos cortos y de tonalidad rojiza, caliz cuadridentado y corola en forma de campana de color rosa. Los frutos son bayas globosas de color rojo púrpura cuando están maduras. Hojas obovadas a elípticas color verde oscuro en la superficie y, en el envés verde claro con pelos glandulares. Su tallo es blanquecino y redondo [2,5].

Droga vegetal: El fruto fresco y desecado, también las hojas [6].

Composición química general y principios activos: En las bayas principalmente compuestos fenólicos como catequina y epicatequina, proantocianidinas diméricas A (A1), B (B1 y B3) y trimérica A como lo son cinamtanina B1, también epicatequina-(4 β -8)-epicatequina-(4 β -8, 2 β -O-7)-catequina (EEC8) y epicatequina-(4 β -6)-epicatequina-(4 β -8, 2 β -O-7)-catequina (EEC6); antocianinas como la cianidina-3-galactósido que representa al 82,5% de estos compuestos, también cianidina-3-glucósido y cianidina-3-arabinósido; heterósidos hidroquinónicos como el arbutósido, el cual está presente en alrededor de un 4 a 5%. También ácidos fenólicos derivados del ácido hidroxicinámico como el ácido p-cumárico, ácido cafeico y ferúlico; también flavonoides, principalmente quercetina, canferol, y sus glucósidos, de los que destacan quercetina-3-O-galactósido, quercetina-3-O-glucósido, quercetina-3-O-ramnósido, quercetina-3-O-(4''-(3-hidroxi- 3-metilglutaril))- α -ramnósido, hexósido de canferol, el rutinósido de canferol, el pentósido de canferol y el canferol-3-O-ramnósido. Cabe destacar que la concentración de estos componentes varía según el lugar donde se cultivan, las condiciones climáticas, entre otros [6,7].

En las hojas es posible destacar la presencia de flavonoles como quercetina y canferol, y ácidos fenólicos, así como 6-O-acetil-arbutina, arbutina (su contenido en las hojas es de alrededor del 4%), avicularina, 2-O-cafeoil arbutina, cianidina-3-O- β -D-galactósido, (-)-epicatequina, hidroquinona, 4-hidroxifenil- β - gentiobiósido, proantocianidina A2, procianidina B1, B3, B7, rodolósido. También el (4[(tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi]fenol) que igualmente está en las bayas [5,6].

Usos populares: Astringente, antiséptico, diurético, antipirético, antiinflamatorio y también para tratar la diabetes, úlceras gástricas e intestinales, enfermedades hepáticas, periodontitis, hipertensión, eccema, dermatofitosis, diátesis, infecciones respiratorias y urinarias, cáncer gástrico y de piel [5].

Usos en la terapéutica: No hay evidencia.

Efectos farmacológicos:

Antimicrobiano y antiviral

Un estudio clínico piloto investigó la actividad antimicrobiana en la cavidad bucal de 30 pacientes adultos con jugo fermentado de lingonberry como enjuague bucal, donde veinte ocuparon 20 mL y los otros diez ocuparon 10 mL dos veces al día por 30 segundos, el primero por 1 semana y el segundo por 2 semana. Se observó en ambos grupos una disminución del recuento de *Streptococcus mutans* y *Candida albicans*, al igual que el índice de placa bacteriana visible y el sangrado. Además, se favoreció la expansión de la flora de *Lactobacilli* [9].

Estudios *in vitro* han evaluado la actividad antimicrobiana de fracciones ricas en antocianidas, proantocianidinas, flavonoles de bayas de la droga vegetal, también taninos aislados como la procianidina B1 y B3, proantocianidina A1, cinamtanina B1, EEC8 y EEC6, los cuales han mostrado actividad contra gramnegativas como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Neisseria meningitidis*. También, extractos secos de distintos tipos de arándanos, entre ellos las hojas

del lingonberry, han mostrado actividad contra *Escherichia coli*, con una fuerte actividad bactericida. Además, se produjo una fuerte pérdida de biopelículas bacterianas después de 10 días de incubación con el extracto de arándano rojo [10-12]

Con respecto a la actividad antiviral, un estudio *in vitro* evaluó el extracto metanólico de bayas y fracciones ricas en antocianinas y otros compuestos fenólicos de distintas especies de arándanos, entre ellas el lingonberry contra poliovirus tipo 1 (PV-1), coxsackievirus B1 (CV-B1), virus sincicial respiratorio (HRSV-A2) y virus de la influenza humana A (H3N2). Se observó que el extracto de lingonberry inhibió la replicación de CV-B1 y H3N2, siendo mayor el efecto con el primero. Además, la fracción de antocianinas de todas las bayas inhibieron considerablemente la replicación de H3N2 [13].

Antioxidante y antiinflamatorio

En un estudio *in vitro* se evaluó el efecto antioxidante de fracciones purificadas del extracto crudo del fruto de lingonberry, la primera obtenida de una columna XAD-7, rica en antocianinas (ANT) y copigmentos (COP), de la cual también se obtuvieron las fracciones con mayor concentración en ANT y COP, en una línea celular (HepG2), a la cual previamente se le indujo estrés oxidativo. Se observó con el extracto de XAD-7 hubo un aumento significativo de la capacidad antioxidante celular por una reducción de las especies reactivas de oxígeno (ROS), llegando a valores similares a las células que no se les indujo [14].

Otro estudio *in vitro* evaluó la capacidad antioxidante de 6 taninos aislados del lingonberry, los cuales fueron la procianidina B1 y B3, proantocianidina A1, cinamtanina B1, EEC8 y EEC6, a través de la actividad antiperoxidación lipídica, inhibición de la xantina oxidasa y la prueba del citocromo C. Se observó que para la primera prueba la que mayor actividad antioxidante fue de la cinamtanina B1, para la segunda fue EEC6 y en la tercera fue la proantocianidina A1 [15].

Otro estudio *in vitro* evaluó los efectos de la fracción de antocianinas y no antocianinas de un extracto hidroacetónico de lingonberry sobre la disfunción endotelial e hipertrofia del tejido adiposo en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) y adipocitos 3T3-L1 hipertrofiados respectivamente. Se observó que de manera dosis dependiente de 0,1 µg/mL a 10 µg/mL la primera fracción disminuyó la generación de ROS en los adipocitos a través de un aumento de enzimas antioxidantes. Por otra parte, ambas fracciones disminuyeron la respuesta inflamatoria en la línea HUVEC cuando se indujo inflamación a través de TNF-α; a través de la inhibición de genes proinflamatorios [16].

Hepatoprotector

Un estudio *in vitro* e *in vivo* evaluó el efecto de las antocianinas del lingonberry sobre la activación de las células hepáticas estrelladas (CHE) y la fibrogénesis hepática. Se observó que de manera dosis dependiente (25 µg/mL a 100 µg/mL) se redujo significativamente la viabilidad de CHE, donde hubo una disminución del factor de crecimiento transformante inductor β1 y el efector α-actina de músculo liso. Por otra parte, en ratas a las que se les indujo fibrosis hepática por medio de CCl₄ hubo una reducción de la agregación y

producción de colágeno hepático. Además, en el suero hepático las enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa aumentaron significativamente [17].

Anticancerígeno

En un estudio *in vivo* realizado en ratones a los que se expuso a radiación gamma se evaluó la capacidad anticancerígena de un extracto acetónico del cuál se aislaron las antocianinas de este. Se observó que el grupo que recibió el extracto presentó resultados significativamente mejores en exámenes de sangre que el grupo control, también mejoró el índice del bazo y timo, y la supervivencia de las células del primero [18].

Por otra parte, un estudio realizado *in vitro* e *in vivo* evaluó la actividad anticancerígena de un análogo a la hidroxiquinona (4[(tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi]fenol) contenida en esta especie vegetal, en líneas celulares normales y cancerígenas, en concentraciones de 2,5 µg/mL a 40 µg/mL. Se observó que de forma concentración y tiempo dependiente este análogo presentaba citotoxicidad principalmente contra la línea de carcinoma de colon murino (C26), deteniendo su crecimiento en la fase G0/G1 e induciendo apoptosis. Por otra parte, en ratas que presentaban cáncer de colon se les administró este componente en una dosis de 100 mg/kg, y se observó que el tamaño de los tumores se redujo aproximadamente a la mitad [19].

Otro estudio *in vitro* evaluó la capacidad anticancerígena de un extracto hidroacetónico de las bayas y hojas de lingonberry en una línea de células de carcinoma renal (CaKi-1), adenocarcinoma de colon humano (HT-29) y melanoma maligno humano (IGR39), a través del ensayo de viabilidad celular. Se observó que ambos extractos poseen una fuerte actividad contra las líneas celulares antes mencionadas con una DE₅₀ de 1,1 mg/mL a 1,5 mg/mL, donde la mayor actividad fue contra la línea de células renales [20].

Hipoglicemiante e hipocolesterolémico

Distintos estudios *in vivo* en donde se trabajaron con ratas a las que se les indujo diversas enfermedades, entre ellas diabetes mellitus tipo II, obesidad, resistencia a la insulina e hígado graso no alcohólico, y que fueron tratadas principalmente con la adición de extracto seco de lingonberry en un 20% a una dieta grasa o dosis únicas de extracto etanólico de 125 mg/kg a 500 mg/kg de la droga vegetal con una duración general de 8 semanas, demostraron una capacidad de disminuir de manera significativa los niveles de glicemia e insulina plasmáticas, esta última en ayunas y postprandial. También hubo una disminución en los niveles de colesterol total y triglicéridos hepáticos, con un efecto moderado sobre el peso corporal y grasa visceral [21-25].

Neuroprotector

En un estudio *in vivo* se evaluó el efecto protector del extracto seco de lingonberry en concentraciones de 25 mg/kg y 50 mg/kg en la corteza cerebral de ratas Wistar durante 30 días, a las que se les indujo diabetes mellitus tipo 1. Se observó que con la dosis de 50 mg/kg la actividad de nucleósido trifosfato difosfohidrolasa aumentó, y la densidad de receptores A1, A2A y P2×7 llegaron a un nivel similar a la del grupo control no diabético.

También se vio que el extracto previno el aumento de especies reactivas y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico [5,26].

Nefroprotector

En un estudio *in vivo* se evaluó el efecto protector renal del extracto de lingonberry y en particular su antocianina cianidina-3-glucósido en ratones a las que se les indujo daño renal. Se observó al finalizar las 12 semanas de intervención que el extracto atenuó la respuesta inflamatoria y redujo la lesión renal. También inhibió de forma eficaz la expresión de citoquinas proinflamatorias en células tubulares [27].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: No se han reportado, pero si con las antocianinas contenidas en otras especies de arándanos. Es por esto que se desaconseja su uso concomitante con medicamentos como nifedipino (aumento en AUC) y midazolam (disminución de la absorción), entre otros [28].

Contraindicaciones: Evitar su uso en personas con hipersensibilidad a la especie vegetal u otra de la familia Ericaceae como mora, arándanos, entre otros.

Efectos secundarios: No se han reportado. Por otra parte, el consumo de antocianinas se ha demostrado no presentar efectos adversos. En algunos casos la administración de grandes dosis ha producido desorden gastrointestinal y eccema [29].

Efectos tóxicos: No se han reportado en humanos. Sin embargo, se ha determinado que la administración de antocianinas de otras especies de arándano produjo efectos tóxicos agudos cuando la ingesta fue de 20 mg/kg/d en ratas, mientras que la DL₅₀ se ha estimado por sobre los 20 g/kg. Además, en los estudios realizados particularmente con lingonberry para evaluar efectos farmacológicos no se describieron efectos tóxicos a las dosis utilizadas [30].

Productos registrados en Chile: No tiene [31].

Referencia

1. *Vaccinium vitis-idaea*. [Internet]. iNaturalist CL. 2023 [citado el 01 de febrero del 2023]. Disponible en: https://inaturalist.mma.gob.cl/taxa/56312-Vaccinium-vitis-idaea/browse_photos
2. *Vaccinium vitis-idaea* L. [Internet]. WFO. 2023 [citado el 01 de febrero del 2023]. Disponible en: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000421966>
3. *Vaccinium vitis-idaea* L. [Internet]. PlantNet. 2023 [citado el 01 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://identify.plantnet.org/es/the-plant-list/species/Vaccinium%20vitis-idaea%20L./data>
4. *Vaccinium vitis-idaea* L. [Internet]. WFO. 2023 [citado el 01 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://tropicos.org/name/12300067>
5. Shamilov, A. A., Bubenikova, V. N., Chemikov, M. V., Pozdnyakov, D. I., & Garsiya, E. R. (2020). *Vaccinium vitis-idaea* L.: Chemical contents, pharmacological activities. *Pharmaceutical Sciences*, 26(4), 344-362.

6. Monografía de Arándano rojo. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2023 [citado el 01 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/arandano-rojo.html>
7. Kowalska, K. (2021). Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) fruit as a source of bioactive compounds with health-promoting effects—A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5126.
8. Arigundam, U. (2021, June 08). Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.). In *Encyclopedia*. <https://encyclopedia.pub/entry/10631>
9. Pärnänen, P., Nikula-Ijäs, P., & Sorsa, T. (2019). Antimicrobial and Anti-inflammatory Lingonberry Mouthwash - A Clinical Pilot Study in the Oral Cavity. *Microorganisms*, 7(9), 331. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090331>
10. Ho, K. Y., Tsai, C. C., Huang, J. S., Chen, C. P., Lin, T. C., & Lin, C. C. (2001). Antimicrobial activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea* L. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 53(2), 187–191. <https://doi.org/10.1211/0022357011775389>
11. Toivanen, M., Ryyänen, A., Huttunen, S., Duricová, J., Riihinen, K., Törrönen, R., Lapinjoki, S., & Tikkanen-Kaukanen, C. (2009). Binding of *Neisseria meningitidis* pili to berry polyphenolic fractions. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(8), 3120–3127. <https://doi.org/10.1021/jf803488s>
12. Wojnicz, D., Kucharska, A. Z., Sokół-Łętowska, A., Kicia, M., & Tichaczek-Goska, D. (2012). Medicinal plants extracts affect virulence factors expression and biofilm formation by the uropathogenic *Escherichia coli*. *Urological research*, 40(6), 683–697. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0499-6>
13. Nikolaeva-Glomb, L., Mukova, L., Nikolova, N., Badjakov, I., Dincheva, I., Kondakova, V., Doumanova, L., & Galabov, A. S. (2014). In vitro antiviral activity of a series of wild berry fruit extracts against representatives of Picorna-, Orthomyxo- and Paramyxoviridae. *Natural product communications*, 9(1), 51–54.
14. Kostka, T., Ostberg-Potthoff, J. J., Stärke, J., Guigas, C., Matsugo, S., Mirčeski, V., Stojanov, L., Veličkovska, S. K., Winterhalter, P., & Esatbeyoglu, T. (2022). Bioactive Phenolic Compounds from Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.): Extraction, Chemical Characterization, Fractionation and Cellular Antioxidant Activity. *Antioxidants*, 11(3), 467. <https://doi.org/10.3390/antiox11030467>
15. Ho, K. Y., Huang, J. S., Tsai, C. C., Lin, T. C., Hsu, Y. F., & Lin, C. C. (1999). Antioxidant activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea* L. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 51(9), 1075–1078. <https://doi.org/10.1211/0022357991773410>
16. Kowalska, K., Dembczyński, R., Gołębek, A., Olkowicz, M., & Olejnik, A. (2021). ROS Modulating Effects of Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Polyphenols on Obese Adipocyte Hypertrophy and Vascular Endothelial Dysfunction. *Nutrients*, 13(3), 885. <https://doi.org/10.3390/nu13030885>
17. Zhang, G., Jiang, Y., Liu, X., Deng, Y., Wei, B., & Shi, L. (2021). Lingonberry Anthocyanins Inhibit Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis via TGFβ/Smad/ERK Signaling Pathway. *Journal of agricultural and food chemistry*, 69(45), 13546–13556. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c05384>

18. Fan, Z. L., Wang, Z. Y., Zuo, L. L., & Tian, S. Q. (2012). Protective effect of anthocyanins from lingonberry on radiation-induced damages. *International journal of environmental research and public health*, 9(12), 4732–4743. <https://doi.org/10.3390/ijerph9124732>
19. Du, Q., Xin, G., Niu, H., & Huang, W. (2015). Hydroquinone analog 4-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy] phenol induces C26 colon cancer cell apoptosis and inhibits tumor growth in vivo. *Molecular medicine reports*, 11(6), 4671–4677. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3300>
20. Vilkickyte, G., Raudone, L., & Petrikaite, V. (2020). Phenolic Fractions from *Vaccinium vitis-idaea* L. and Their Antioxidant and Anticancer Activities Assessment. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 9(12), 1261. <https://doi.org/10.3390/antiox9121261>
21. Eid, H. M., Ouchfoun, M., Brault, A., Vallerand, D., Musallam, L., Arnason, J. T., & Haddad, P. S. (2014). Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Exhibits Antidiabetic Activities in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2014, 645812. <https://doi.org/10.1155/2014/645812>
22. Heyman, L., Axling, U., Blanco, N., Sterner, O., Holm, C., & Berger, K. (2014). Evaluation of Beneficial Metabolic Effects of Berries in High-Fat Fed C57BL/6J Mice. *Journal of nutrition and metabolism*, 2014, 403041. <https://doi.org/10.1155/2014/403041>
23. Ryyti, R., Hämäläinen, M., Peltola, R., & Moilanen, E. (2020). Beneficial effects of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) supplementation on metabolic and inflammatory adverse effects induced by high-fat diet in a mouse model of obesity. *PloS one*, 15(5), e0232605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232605>
24. Anhê, F. F., Varin, T. V., Le Barz, M., Pilon, G., Dudonné, S., Trottier, J., St-Pierre, P., Harris, C. S., Lucas, M., Lemire, M., Dewailly, É., Barbier, O., Desjardins, Y., Roy, D., & Murette, A. (2018). Arctic berry extracts target the gut-liver axis to alleviate metabolic endotoxaemia, insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Diabetologia*, 61(4), 919–931. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4520-z>
25. Ryyti, R., Pemmari, A., Peltola, R., Hämäläinen, M., & Moilanen, E. (2021). Effects of Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Supplementation on Hepatic Gene Expression in High-Fat Diet Fed Mice. *Nutrients*, 13(11), 3693. <https://doi.org/10.3390/nu13113693>
26. Reichert, K. P., Schetinger, M. R. C., Gutierrez, J. M., Pelinson, L. P., Stefanello, N., Dalenogare, D. P., Baldissarelli, J., Lopes, T. F., & Morsch, V. M. (2018). Lingonberry Extract Provides Neuroprotection by Regulating the Purinergic System and Reducing Oxidative Stress in Diabetic Rats. *Molecular nutrition & food research*, 62(16), e1800050. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800050>
27. Madduma Hewage, S., Prashar, S., Debnath, S. C., O, K., & Siow, Y. L. (2020). Inhibition of Inflammatory Cytokine Expression Prevents High-Fat Diet-Induced Kidney Injury: Role of Lingonberry Supplementation. *Frontiers in medicine*, 7, 80. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00080>

28. Bártíková, H., Skálová, L., Dršata, J., & Boušová, I. (2013). Interaction of anthocyanins with drug-metabolizing and antioxidant enzymes. *Current medicinal chemistry*, 20(37), 4665–4679. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990153>
29. Gonçalves, A. C., Nunes, A. R., Falcão, A., Alves, G., & Silva, L. R. (2021). Dietary Effects of Anthocyanins in Human Health: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*, 14(7), 690. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ph14070690>
30. Kivimäki, A. (2019). Lingonberry Juice, Blood Pressure, Vascular Function and Inflammatory Markers in Experimental Hypertension. [Disertación Doctoral, Universidad de Helsinki].
31. Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 20 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Maca



Fig.1 Hojas de *Lepidium meyenii* Walp [1].



Fig.2 Raíz de *Lepidium meyenii* Walp [2].

Nombre científico: *Lepidium meyenii* Walp [3].

Sinonimias: *Lepidium affine* Wedd, *Lepidium gelidum* Wedd, *Lepidium meyenii* subsp. *gelidum* Thell, *Lepidium meyenii* var. *affine* Thell, *Lepidium meyenii* var. *gelidum* Hosseus, *Lepidium orbignyanum* Wedd, *Lepidium peruvianum* G.Chacón, *Lepidium weddellii* O.E.Schulz [3].

Nombres comunes: Maca, Maca-maca, Maino, Ayak Chichira, Ayak Willku [4].

Familia: Brassicaceae [3].

Distribución geográfica: Principalmente se encuentra en los Andes Centrales peruanos de donde es originaria y se distribuye también en el altiplano boliviano y chileno [5].

Descripción: Planta herbácea bianual con flores agrupadas en panículas color blanco grisáceo hermafroditas que se elevan desde el tallo central, siendo este último rastrero y escasamente ramificado. Las hojas son dentadas. Su raíz es de consistencia dura y napiforme, de color amarillo a morado [6,7].

Droga vegetal: Raíz desecada y en algunos casos los hipocótilos [8,9].

Composición química general y principios activos: Sus principales componentes son ácidos grasos insaturados llamados maceanos, encontrándose en entre un 0,09% y 0,45%,

y sus amidas llamadas macamidas, los cuales se encuentran entre un 0,06% y 0,52% y entre ellos destacan el macamida N-bencil-(9Z, 12Z, 15Z)-octadecatrienamida (NBot) y N-bencil-9Z, 12Z-octadecadienamida (NBod) ; alcaloides como lepidilinas A, B y macaridina, y glucosinolatos, de estos últimos los que más destacan son el glucosinolato de bencilo y glucosinolato de m-metoxibencilo. También se destaca la presencia de catequinas como epigalocatequina, galato de epigalocatequina y catequina, al igual que distintos polisacáridos como LMP-60, LMP-70, LMP80, MAE, MPS-1 y 2 [8-11,13,14].

Usos populares: Alivio de dolores menstruales y regulación del ciclo, reconstituyente del equilibrio mental y físico, y principalmente para aumentar la fertilidad en ambos sexos, así como afrodisíaco [6].

Usos en la terapéutica: Tratamiento de la disfunción eréctil y pérdida de libido [12].

Efectos farmacológicos:

Efectos en la calidad espermática

Revisiones sistemáticas y metaanálisis en los que se ha evaluado la mejora en la calidad espermática con la administración de droga vegetal, principalmente extractos secos en dosis de 1 g a 3 g al día con una duración de 12 a 16 semanas en hombres infértiles y sanos han concluido que los resultados son poco claros en los primeros y, en los segundos se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de la cantidad de semen, el recuento y motilidad de espermatozoides sin un cambio significativo en los niveles de hormonas sexuales [15,16].

En un estudio *in vivo* realizado con ratas a las que se les administró 1 g extracto acuoso de raíz de maca amarilla, negra y roja durante 3 meses se midió la calidad espermática, observándose que las primeras dos aumentaron el recuento de esperma en el epidídimo y, los tres aumentaron el recuento en el conducto deferente [17].

Estimulante del deseo sexual

Una revisión sistemática evaluó el efecto de la administración de 500 mg a 3,5 g de raíz de maca, principalmente extractos secos, con duración de 2 a 12 semanas en pacientes que padecían disfunción sexual, observándose un efecto positivo en hombres sanos y mujeres menopáusicas sobre el deseo sexual. En los primeros también con un efecto sobre la disfunción eréctil significativamente positivo [18].

También, un ensayo clínico que evaluó el mismo parámetro con la administración de dosis de 1,5 g y 3 g al día de raíz de maca durante 12 semanas en pacientes que presentaban disfunción sexual secundario a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), observándose que quienes recibieron 3 g tuvieron una mejora significativa de la disfunción sexual y, en ambas dosis hubo aumento de la libido en comparación a la línea basal [19].

Efectos en los síntomas menopáusicos

Una revisión sistemática demostró que la administración de raíz de maca en dosis de 2 g a 3,5 g al día por 1,5 a 2 meses en mujeres perimenopausicas sanas y postmenopausicas tempranas y tardías, tuvo un efecto positivo sobre los síntomas de la menopausia a través del índice de menopausia de Kupperman y el climatérico de Greene. Por otra parte, en un ensayo clínico doble-ciego, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo no incluido en la revisión anterior que evaluó en mujeres chinas postmenopausicas la administración de 3,3 g al día de raíz de maca durante 12 meses, no se observaron reducción significativa en síntomas de la menopausia como depresión [20,21].

Un estudio *in vivo* evaluó el efecto del extracto etanólico de raíz de maca en dosis de 0,096 g/kg a 0,240 g/kg sobre los niveles hormonales en ratas ovariectomizadas durante 28 semanas. Se observó que, al finalizar, la dosis baja de maca aumentó los niveles de E2 y evitó el aumento de FSH. Por lo que se concluye en este estudio que la administración prolongada de maca en ratas ovariectomizadas modula el equilibrio hormonal [22].

Adaptógeno

Un estudio experimental, prospectivo y comparativo, y una investigación piloto evaluaron el efecto sobre el rendimiento en la resistencia física con la administración de 1,5 g y 2 g al día, y una duración de 14 días a 2 meses, donde se observaron una mejora en el rendimiento físico a través de parámetros como el consumo máximo de oxígeno y el tiempo en completar una carrera, los cuales mejoraron de forma significativa [23,24].

Un estudio realizado *in vivo* evaluó el efecto antifatiga de la maca en ratas, observándose que las que fueron tratadas con 10 mg/kg de extracto acuoso (equivalente 100 mg de maca) tuvieron un aumento significativo en la fuerza de agarre y en la resistencia al ejercicio físico. Sin embargo, otro estudio *in vivo* con ratas que evaluó el efecto adaptógeno de un extracto acuoso de raíz de maca en dosis de 0,4 mg/g a 1,2 mg/g, observó que después de 30 días, en un test de nado forzado no hubo diferencias significativas en los tiempos de nado [25,26].

Otro estudio en el que extrajeron dos fracciones de polisacáridos de la maca los cuales fueron identificados como MPS-1 (compuesta por xilosa, arabinosa, galactosa y glucosa) y MPS-2 (compuesta por arabinosa, galactosa y glucosa), evaluó *in vivo* el efecto antifatiga de estos dos compuestos mencionados en ratas mediante la prueba de natación forzada y medición de BUN, deshidrogenasa láctica y glucógeno hepático. Se observó que con ambos compuestos hubo una disminución de los valores de estos parámetros, siendo de característica dosis dependiente. Además, MPS-2 tuvo un mayor efecto antifatiga que MPS-1 [14].

Antiproliferativo

En un estudio *in vivo* realizado con ratas a las que se les indujo hiperplasia de próstata con enantato de testosterona, se determinó el efecto antiproliferativo de extractos acuosos de hipocótilos de maca amarilla (EAMA), negra (EAMN) y roja (EAMR). Se observó que EAMR en dosis de 2 g/kg durante 42 días previno el aumento de peso de la próstata y de altura del epitelio prostático y el área luminal [27].

Antioxidante

En un estudio *in vitro* donde se evaluó la capacidad antioxidante de las macamidas y macaenos totales de un extracto crudo de maca mediante la captación de radicales DPPH, ABTS y su poder reductor, se observó que las macamidas tienen un poder antioxidante y reductor mayor al de los macaenos [11].

Otro estudio *in vitro* que evaluó la capacidad antioxidante de 4 polisacáridos cuya composición es de ramnosa, arabinosa, glucosa (LMP-60, LMP-70, LMP80, MAE) en un extracto acuoso de raíz de maca, a través de la captación de radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), radical superóxido (O_2^-) y DPPH, observó que LMP-60 a 2 mg/ml mostró la mayor capacidad de $\bullet\text{OH}$ y O_2^- y, en general los cuatro mostraron menor capacidad con DPPH [13].

Hepatoprotector

Un estudio realizado *in vivo* con ratas hembra evaluó el efecto antiinflamatorio sobre el hígado en hepatitis inducida por concanavalina A, de 20 mg/kg de extracto de maca. Se obtuvo que el extracto etanólico anhidro de maca suprimió la elevación de aminotransferasas y de citoquinas proinflamatorias, además de observarse un reclutamiento de células mieloides supresoras y una supresión de la infiltración hepática causada por células T natural killer y macrófagos [28].

Anticancerígeno

En un estudio *in vitro* realizado en líneas celulares de cáncer como leucemia (HL-60), cáncer de pulmón (A549), de hígado (SMMC-7721), de mama (MCF-7) y de colon (SW480), investigó el efecto de las macamidas (MT) y macaenos (MAT) totales de un extracto crudo de maca sobre éstas. Se observó que las MT mostraron la tasa inhibitoria más alta en todas las líneas celulares, siendo NBot y NBod los compuestos de las MT que más eficaz fueron [11].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: No se ha reportado [29].

Contraindicaciones: Evitar su consumo en personas hipersensibles a la maca u otra especie de la familia Brassicaceae como rábano, repollo, brócoli y nabo, entre otros. También evitar en personas con cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, endometriosis o fibromas uterinos. En embarazo y lactancia no existe evidencia de riesgo, por lo que se sugiere consultar a médico tratante [18, 29].

Efectos secundarios: En la mayoría de los estudios no se han reportado efectos adversos. Sin embargo, en algunos casos se ha notificado síndrome de Budd-Chiari, trastornos de la atención, pérdida de peso, agitación, dolor abdominal, epistaxis, sangrado gingival, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. y función hepática anormal [19].

Efectos tóxicos: En ratas la DL_{50} es mayor a 15 g/kg. No se han reportado efectos tóxicos en humanos. Sin embargo, se debe tener precaución por el contenido de alcaloides potencialmente tóxicos como (1R,3S)-1-metil tetrahydro- β -carbolina-3-ácido carboxílico [9].

Productos registrados en Chile: No tiene [30].

Referencias:

1. Maca (*Lepidium meyenii*). [Internet]. iNaturalist. 2022 [citado el 27 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://inaturalist.mma.gob.cl/observations/39609762>
2. Maca (*Lepidium meyenii*). [Internet]. iNaturalist. 2022 [citado el 27 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://ecuador.inaturalist.org/taxa/372676-Lepidium-meyenii>
3. *Lepidium meyenii* Walp. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2022 [citado el 27 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/4100898>
4. Valerio Meza, W. M., & Zavaleta Cordova, S. M. (2019). Efectividad del uso de la maca (*Lepidium meyenii*), en la salud de las personas mayores de 60 años – Distrito de Huayllay- Pasco – Enero – Julio del 2,018.
5. *Lepidium meyenii* Walp. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2022 [citado el 23 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/4100898>
6. Paredes. F, Julitza L. 2018. IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE MACAMIDAS EN TRES VARIEDADES DE *Lepidium meyenii* (MACA). Tesis de grado. Universidad Católica de Santa María. Repositorio de tesis UCSM. <https://core.ac.uk/download/198121657.pdf>
7. Lozano A. 2017. DESEMPEÑO DE LA PLANTA *Lepidium meyenii* Walp. “MACA” EN PARCELAS EXPERIMENTALES LOCALIZADAS EN DIFERENTES ALTITUDES: LA INFLUENCIA DEL SUELO Y LA PROCEDENCIA DE LAS SEMILLAS. Tesis de grado. UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA. REPOSITORIO – UPCH. https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/771/Desempeno_LozanoCanales_Alejandra.pdf?sequence=4&isAllowed=y
8. Monografía de Maca. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2023 [citado el 23 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/maca.html>
9. Gonzales, Gustavo F, Villaorduña, Leonidas, Gasco, Manuel, Rubio, Julio, & Gonzales, Carla. (2014). Maca (*Lepidium meyenii* Walp), una revisión sobre sus propiedades biológicas. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica, 31(1), 100-110. Recuperado en 25 de febrero de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000100015&lng=es&tlng=es.
10. Tafuri, S., Cocchia, N., Carotenuto, D., Vasseti, A., Staropoli, A., Mastellone, V., Peretti, V., Ciotola, F., Albarella, S., Del Prete, C., Palumbo, V., Esposito, L., Vinale, F., & Ciani, F. (2019). Chemical Analysis of *Lepidium meyenii* (Maca) and Its Effects on Redox Status and on Reproductive Biology in Stallions †. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(10), 1981. <https://doi.org/10.3390/molecules24101981>
11. Fu, L., Wei, J., Gao, Y., & Chen, R. (2021). Antioxidant and antitumoral activities of isolated macamide and macaene fractions from *Lepidium meyenii* (Maca). *Talanta*, 221, 121635. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121635>
12. Maca. [Internet]. Drugs.com 2023 [citado el 23 de febrero del 2023] Disponible en: <https://www.drugs.com/npc/maca.html>

13. Zha, S., Zhao, Q., Chen, J., Wang, L., Zhang, G., Zhang, H., & Zhao, B. (2014). Extraction, purification and antioxidant activities of the polysaccharides from maca (*Lepidium meyenii*). *Carbohydrate polymers*, 111, 584–587. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.05.017>
14. Li, J., Sun, Q., Meng, Q., Wang, L., Xiong, W., & Zhang, L. (2017). Anti-fatigue activity of polysaccharide fractions from *Lepidium meyenii* Walp. (maca). *International journal of biological macromolecules*, 95, 1305–1311. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.11.031>
15. Lee, H. W., Lee, M. S., Qu, F., Lee, J. W., & Kim, E. (2022). Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) on semen quality parameters: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 934740. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.934740>
16. Gonzales, G. F., Cordova, A., Gonzales, C., Chung, A., Vega, K., & Villena, A. (2001). *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. *Asian journal of andrology*, 3(4), 301–303.
17. Gasco, M., Aguilar, J., & Gonzales, G. F. (2007). Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia*, 39(4), 151–158. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00783.x>
18. Shin, B. C., Lee, M. S., Yang, E. J., Lim, H. S., & Ernst, E. (2010). Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC complementary and alternative medicine*, 10, 44. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-44>
19. Dording, C. M., Fisher, L., Papakostas, G., Farabaugh, A., Sonawalla, S., Fava, M., & Mischoulon, D. (2008). A double-blind, randomized, pilot dose-finding study of maca root (*L. meyenii*) for the management of SSRI-induced sexual dysfunction. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14(3), 182–191. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00052.x>
20. Lee, M. S., Shin, B. C., Yang, E. J., Lim, H. J., & Ernst, E. (2011). Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: A systematic review. *Maturitas*, 70(3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.07.017>
21. Stojanovska, L., Law, C., Lai, B., Chung, T., Nelson, K., Day, S., Apostolopoulos, V., & Haines, C. (2015). Maca reduces blood pressure and depression, in a pilot study in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 18(1), 69–78. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929649>
22. Zhang, Y., Yu, L., Jin, W., & Ao, M. (2014). Effect of ethanolic extract of *Lepidium meyenii* Walp on serum hormone levels in ovariectomized rats. *Indian journal of pharmacology*, 46(4), 416–419. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.135955>
23. Ronceros, Gerardo, Ramos, Willy, Garmendía, Fausto, Arroyo, Jorge, & Gutiérrez, Julio. (2005). Eficacia de la maca fresca (*Lepidium meyenii* walp) en el incremento del rendimiento físico de deportistas en altura. *Anales de la Facultad de Medicina*, 66(4), 269-273. Recuperado en 27 de febrero de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832005000400003&lng=es&tlng=es.
24. Stone, M., Ibarra, A., Roller, M., Zangara, A., & Stevenson, E. (2009). A pilot investigation into the effect of maca supplementation on physical activity and sexual

- desire in sportsmen. *Journal of ethnopharmacology*, 126(3), 574–576. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.012>
25. Zhu, H., , Xu, W., , Wang, N., , Jiang, W., , Cheng, Y., , Guo, Y., , Yao, W., , Hu, B., , Du, P., , & Qian, H., (2021). Anti-fatigue effect of *Lepidium meyenii* Walp. (Maca) on preventing mitochondria-mediated muscle damage and oxidative stress in vivo and vitro. *Food & function*, 12(7), 3132–3141. <https://doi.org/10.1039/d1fo00383f>
 26. Suárez, Silvia, Oré, Raquel, Arnao, Inés, Rojas, Luis, & Trabucco, Juan. (2009). Extracto acuoso de *Lepidium meyenii* Walp (maca) y su papel como adaptógeno, en un modelo animal de resistencia física. *Anales de la Facultad de Medicina*, 70(3), 181-185. Recuperado en 26 de febrero de 2023, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832009000300005&lng=es&tlng=es.
 27. Gonzales, G. F., Miranda, S., Nieto, J., Fernández, G., Yucra, S., Rubio, J., Yi, P., & Gasco, M. (2005). Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-5>
 28. Zheng, W., Du, S., Tian, M., Xu, W., Tian, Y., Li, T., Fu, Y., Wu, S., Li, C., & Jin, N. (2018). *Lepidium meyenii* Walp Exhibits Anti-Inflammatory Activity against ConA-Induced Acute Hepatitis. *Mediators of inflammation*, 2018, 8982756. <https://doi.org/10.1155/2018/8982756>
 29. Maca. [Internet]. MedlinePlus. [Citado el 26 de febrero del 2023] Disponible en: <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/555.html>
 30. Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 28 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Moringa



Fig.1 Flores de *Moringa oleifera* Lam [1].

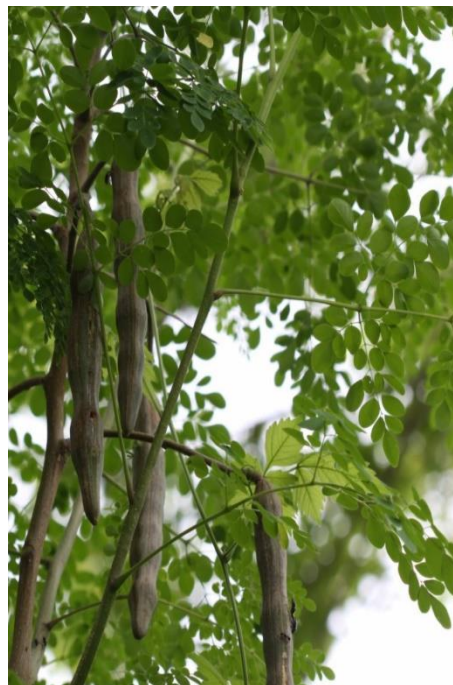


Fig.2 Hojas, tallos y frutos de *Moringa oleifera* Lam [1].

Nombre científico: *Moringa oleifera* Lam [1].

Sinonimias: *Guilandina moringa* L, *Hyperanthera moringa* (L.) Vahl, *Moringa moringa* (L.) Millsp, *Moringa pterygosperma* Gaertn, *Moringa zeylanica* Burmann [1].

Nombres comunes: Moringa, Palo Jeringa, Ben, Acacia y Jazmín Francés [2].

Familia: Moringaceae [1].

Distribución geográfica: Es nativa del sur del Himalaya, encontrándose en los bosques tropicales caducifolios del noroeste de la India y en el este de Pakistán. Su presencia se ha extendido alrededor del mundo siendo introducida en zonas cálidas y con altitudes menores a los 500 m. Así, se encuentra en distintas zonas del Sudeste Asiático, Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica [2-4].

Descripción: Árbol perenne que puede alcanzar entre 8 y 12 m de altura. Sus flores zigomórficas se agrupan en grandes panículas axilares, con pétalos blancos y estambres amarillos. Sus hojas son alternas, compuestas tripinnadas y de un color verde intenso. Los frutos forman una especie de vaina leñosa y larga [2,3].

Droga vegetal: Hojas enteras o trituradas, frescas o secas [5].

Composición química general y principios activos: Principalmente flavonoides como la isohamnetina, morina, canferol, rutina y quercetina; ácidos fenólicos como el ácido clorogénico, cafeico, ferúlico, gálico y p-hidroxibenzoico; alcaloides como N, α -L-ramnopiranosil vincosamida, ácido N-bencilcarbámico y desoxi-niazimicina, 3-dibencil urea; glucosinolatos e isotiocianatos, de los cuales se destacan los glucosinolatos de bencilo, 4-(α -L-ramnopiranosiloxi)-bencilisotiocianato, y 4-(4'-Oacetil- α -L-ramnopiranosiloxi) benciltiocianato, y otros compuestos como la niacimicina, β -sitosterol y β -caroten [3,6,7].

En extractos acuosos se ha reportado un 1,66% de isotiocianatos y 3,82% de polifenoles totales. Así también se ha determinado en las hojas el contenido total de compuestos fenólicos equivalentes a 105 mg de ácido gálico/100g, flavonoides equivalentes a 31 mg de quercetina/100mg y 107 mg de ácido ascórbico/100 g. Además, por 100 g de hojas secas están contenidas 25,6 mg de Fe [6,7].

El aceite esencial de las hojas esta principalmente compuesto por monoterpenos oxigenados como linalol y α -terpineol, compuestos fenólicos como p-vinilguayacol, sesquiterpenos oxigenados como cis- dihidroagarofurano y eudesma-11-en-4- α ,6 α -diol, e hidrocarburos como hexacosano, pentacosano, heptacosano, eicosano, heneicosano, docosano, tricosano, tetracosano, octacosano, nonacosano, triacontano, 1-octadeceno, octadecano, 5-octadecina, n-hexadecanol, nonadecano, 1-eicoseno, n- octadecanol, ciclopentadecanol, 1-docoseno y cis-9- eicosen-1-ol, siendo los primeros tres los principales hidrocarburos [6,8].

Usos populares: Principalmente como antiinflamatorio, antioxidante, hipoglicemiante, hipocolesterolémico, hepatoprotector y neuroprotector [9].

Usos en la terapéutica: Coadyuvante en el tratamiento de la diabetes y dislipidemia, así como también en hipogalactia [10-12].

Efectos farmacológicos:

Hipoglicemiante

Revisiones sistemáticas de estudios realizados en humanos y animales, al igual que metaanálisis, han demostrado que diferentes extractos como acuosos y etanólicos de hojas de moringa en dosis que van de 50 mg/kg a 1 g/kg en ratas y 4 g a 20 g en humanos, con duraciones de estudio de 10 días a 3 meses, han demostrado la eficacia de la droga vegetal en disminuir los niveles de glucosa en sangre tanto en ayunas como posterior al test de tolerancia a la glucosa. Los principales responsables de la acción hipoglicemiante se creen son el alto contenido en fibra de las hojas y sus metabolitos secundarios. De estos últimos, se destacan la rutina y canferol que *in vitro* inhiben la acción de la α -glucosidasa. La quercetina inhibe *in vitro* e *in vivo* la acción de la maltasa y sacarasa, y también *in vitro* se ha observado que inhibe la captación de glucosa por parte del transportador GLUT2. Los ácidos fenólicos como el clorogénico, ferúlico y cafeico podrían también inhibir el transportador de glucosa SGLT1 a nivel intestinal e inhibir la gluconeogénesis, en especial con el primero. Además, los isotiocianatos que se destacan en esta especie vegetal han demostrado inhibir la gluconeogénesis hepática [13-15].

Galactogogo

Una revisión sistemática y metaanálisis, así como otros ensayos clínicos, incluido uno en fase IV han demostrado un aumento significativo en la producción de leche materna en mujeres postparto que consumieron la droga vegetal con distintas dosis que van desde los 350 a 450 mg dos veces al día [12,16,17].

Hipolipemiente

Un ensayo clínico realizado en pacientes hiperlipidémicos en el que se le administró 4 comprimidos de 550 de hojas deshidratada de moringa 2 veces al día durante 50 días al grupo experimental demostró una leve caída del colesterol total plasmático (CT) y un aumento en el valor de HDL [18].

También, en pacientes con diabetes mellitus 2 a los que se les administró 8 g de polvo de hojas de moringa al día por 40 días demostró una caída significativa en los niveles plasmáticos de CT, LDL, VLDL y triglicéridos, mientras que el aumento del HDL no fue significativo [19].

Por otra parte, la administración de extracto metanólico de droga vegetal dosis de 150 mg/kg a 600 mg/kg en ratas alimentadas con comida grasa, y en dosis de 150 mg/kg a 600 mg/kg redujo significativamente los niveles de CT y LDL en comparación con el control [20].

Antioxidante y antiinflamatorio

Un estudio *in vivo* con pacientes fumadores evaluó la eficacia sobre la inflamación oral y gingivitis de extractos etanólicos de *M. oleifera* y *C. cinereum*, solo la primera o ambas en combinación, cuya dosis por unidad fue de 145,86 mg y 129,64 mg respectivamente, observándose una disminución significativa del índice gingival para quienes recibieron la mezcla, y en el porcentaje de disminución de la inflamación oral fue mayor en quienes solo recibieron moringa [21].

Por otra parte, un estudio *in vivo* con ratas a las que se les indujo hiperplasia prostática benigna y trató con un extracto etanólico de droga vegetal en dosis de 50 mg/kg a 200 mg/kg demostró una disminución significativa del índice prostático y el peso de esta, con una eficacia máxima a 100 mg/kg. Así también, el antígeno prostático específico y la testosterona sérica se vieron atenuadas con éste. En general, se observó que la administración del extracto en conjunto con celecoxib mejoró significativamente los mecanismos antioxidantes de la próstata [22].

Estudios *in vitro* han demostrado que extractos aceto-etanólicos y hexanoicos de droga vegetal en macrófagos son capaces de suprimir la expresión de componentes proinflamatorios como interleucinas y TNF- α [23,24].

Antibacterial y antifúngico

Distintos estudios *in vitro* se han realizado con extractos de hojas de moringa, demostrándose que el extracto etéreo es el cual presenta mayor eficacia contra patógenos como el *Proteus mirabilis*, causante de infección urinaria. También se ha demostrado que

los extractos etanólicos son activos contra bacterias gramnegativas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, y *Proteus mirabilis* [7].

Por otra parte, se ha visto que el aceite esencial de hojas de moringa y extractos crudos de estas poseen actividad antifúngica contra *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum* y *Microsporum canis*. Así también se ha determinado que los extractos acuosos y etanólicos son activos contra *Saccharomyces cerevisiae* y *Candida tropicalis* [7].

Hepatoprotector

Estudios *in vivo* realizados con ratas a las que se les indujo daño hepático, ya sea con CCl₄ o drogas antituberculosas, donde se les administró extractos de droga vegetal, entre ellos del tipo etanólico y en dosis de 150 mg/kg a 400 mg/kg con una duración de 45 a 60 días, y comparó con silimarinas entre 200 mg/kg y 400 mg/kg, demostraron mejoras a nivel histológico en el tejido hepático con una disminución de AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina en sangre, resultados que se acercaron a los obtenidos con silimarinas. Esto se atribuye a componentes como el β -caroteno, β -sitosterol, quercetina y canferol por su actividad antioxidante, disminuyendo el estrés oxidativo en las células producidas por los agentes hepatolesivos anteriormente mencionados [20,25].

Anticancerígeno

Estudios *in vitro* realizados en líneas celulares de adenocarcinoma humano alveolar basal (A549), cáncer de próstata (PC-3) melanoma maligno y metastásico humano (A375 y A2058) y cáncer colorrectal (HT-29) con extractos etanólicos ricos en alcaloides, metanólicos y acuosos, al igual que los metabolitos de la fracción fermentada no digerible de la droga vegetal respectivamente han demostrado propiedades antiapoptóticas con el aumento de componentes proapoptóticos y antiproliferativos, de forma general dosis dependiente [26-29].

Antianémico

Un estudio *in vivo* realizado en niños menores de dos años con anemia evaluó la eficacia de las hojas de moringa para reducir esta patología. Se les administró 8 gr tres veces al día de la droga vegetal en polvo durante 6 meses y se observó una disminución significativa de la anemia en un 53,6% en comparación con un 13,6% del grupo control medido a través de la hemoglobina. Además, el aumento de la cantidad y tiempo de uso de la droga vegetal resultó en una reducción significativa de los casos de anemia. Esto debido al alto contenido de hierro (Fe) [30].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: En estudios *in vitro* se ha demostrado que posee un significativo efecto inhibitorio de la CYP3A4, por lo que se debe evitar su consumo concomitante con medicamentos que se metabolizan principalmente por esta vía, como lo son medicamentos antirretrovirales, dislipidémicos como atorvastatina, bloqueadores de canales de calcio como nifedipino, entre otros. Además, puede producir bajas en la presión arterial y glicemia si se usa concomitantemente con fármacos para estos fines. También,

se ha observado en estudio con animales que el extracto de moringa podría inhibir la conversión periférica de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3), por lo que se desaconseja su uso en personas con hormonoterapia sustitutiva de T4 [31,32].

Contraindicaciones: No administrar en personas con hipersensibilidad a esta especie u otra de la familia Moringaceae.

Estudios en animales han demostrado que la administración de extracto de polvo seco de hoja de moringa posee una actividad 100% abortiva en ratas albinas post apareamiento, por lo que se desaconseja su uso en mujeres embarazadas [33].

Efectos secundarios: Teniendo en cuenta los pocos estudios en humanos hechos con la moringa, se ha visto que en algunos casos puede causar diarrea. Y puntualmente se ha reportado un solo caso de síndrome de Steven-Johnson y otro de toxicidad cutánea [34].

Efectos tóxicos: No se han reportado casos de intoxicación aguda o subaguda, pero los estudios en animales sugieren que en dosis menores a 1 g/kg su consumo es seguro. También, por su alto contenido en hierro puede provocar toxicidad por acumulación de este, manifestándose en hemocromatosis y problemas gastrointestinales [7, 35].

Productos registrados en Chile: No tiene [36].

Referencias

1. *Moringa oleifera* Lam. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 07 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/21400003>
2. Pérez, A, Sánchez, Tania, Armengol, Nayda, & Reyes, F. (2010). Características y potencialidades de *Moringa oleifera*, Lamark: Una alternativa para la alimentación animal. Pastos y Forrajes, 33(4), 1. Recuperado en 28 de octubre del 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03942010000400001&lng=es&tlng=es.
3. Olson, Mark E., & Fahey, Jed W.. (2011). *Moringa oleifera*: un árbol multiusos para las zonas tropicales secas. Revista mexicana de biodiversidad, 82(4), 1071-1082. Recuperado en 28 de octubre del 2022, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-34532011000400001&lng=es&tlng=es.
4. *Moringa oleifera* Lam. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2022 [citado el 28 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/21400003>.
5. Monografía de Moringa. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2022 [citado el 28 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/moringa.html>
6. Dhakad, A. K., Ikram, M., Sharma, S., Khan, S., Pandey, V. V., & Singh, A. (2019). Biological, nutritional, and therapeutic significance of *Moringa oleifera* Lam. Phytotherapy research : PTR, 33(11), 2870–2903. <https://doi.org/10.1002/ptr.6475>

7. Abd El-Hack, M. E., Alqhtani, A. H., Swelum, A. A., El-Saadony, M. T., Salem, H. M., Babalghith, A. O., Taha, A. E., Ahmed, O., Abdo, M., & El-Tarabily, K. A. (2022). Pharmacological, nutritional and antimicrobial uses of *Moringa oleifera* Lam. leaves in poultry nutrition: an updated knowledge. *Poultry science*, 101(9), 102031. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.102031>
8. Marrufo, T., Nazzaro, F., Mancini, E., Fratianni, F., Coppola, R., De Martino, L., Agostinho, A. B., & De Feo, V. (2013). Chemical composition and biological activity of the essential oil from leaves of *Moringa oleifera* Lam. cultivated in Mozambique. *Molecules* (Basel, Switzerland), 18(9), 10989–11000. <https://doi.org/10.3390/molecules180910989>
9. Kou, X., Li, B., Olayanju, J. B., Drake, J. M., & Chen, N. (2018). Nutraceutical or Pharmacological Potential of *Moringa oleifera* Lam. *Nutrients*, 10(3), 343. <https://doi.org/10.3390/nu10030343>
10. José Hernández Rodríguez & Ileydis Iglesias Marichal. (2021). *Moringa oleifera*: un producto natural con posibilidades para ser usado en pacientes con diabetes mellitus. DOAJ: Directory of Open Access Journals - DOAJ. <https://doaj.org/article/e83c96861e0d4d6384bf374f60e25232>
11. Kunj, M., Shanker Prasad Keshri, U., Kumar, C., Rana, R., Kapoor, S. & Kumar, D. A. (2020). Therapeutic Benefits of Methanolic Extract of *Moringa Oleifera* Leaf Extract in Dyslipidemia: Observational Comparative Follow up Study. *Scholars Academic Journal of Biosciences*, 8(12), 417-422. <https://doi.org/10.36347/sajb.2020.v08i12.002>
12. Fungtammasan, S., & Phupong, V. (2021). The effect of *Moringa oleifera* capsule in increasing breastmilk volume in early postpartum patients: A double-blind, randomized controlled trial. *PLoS one*, 16(4), e0248950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248950>
13. Watanabe, S., Okoshi, H., Yamabe, S., & Shimada, M. (2021). *Moringa oleifera* Lam. in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(12), 3513. <https://doi.org/10.3390/molecules26123513>
14. Nova, E., Redondo-Useros, N., Martínez-García, R. M., Gómez-Martínez, S., Díaz-Prieto, L. E., & Marcos, A. (2020). Potential of *Moringa oleifera* to Improve Glucose Control for the Prevention of Diabetes and Related Metabolic Alterations: A Systematic Review of Animal and Human Studies. *Nutrients*, 12(7), 2050. <https://doi.org/10.3390/nu12072050>
15. Eloga, C. O., Njoku, O. O., Amadi, E. N., & Okeke, J. J. (2013). Blood sugar lowering effect of *Moringa oleifera* Lam in albino rats. *Int. J. Sci. Technol*, 3(1), 88-90.
16. King, J. S., Raguindin, P. N., & Dans, L. F. (2013). *Moringa oleifera* (malunggay) as a galactagogue for breastfeeding mothers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Philippine Journal of Pediatrics*, 61(2), 34-42
17. Espinosa-Kuo, C. L. (2005). A randomized controlled trial on the use of malunggay (*Moringa oleifera*) for augmentation of the volume of breastmilk among mothers of term infants. *The Filipino Family Physician*, 43(1), 26-33

18. Vásquez Giler, Y. A., Carrillo Farnés, O. V., Vidal Novoa, A., & Marrero González, D. (2021). *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae): evaluación nutricional y clínica en modelos animales y correspondencia con investigaciones en humanos. *QhaliKay. Revista de Ciencias de la Salud* ISSN: 2588-0608, 5(2), 57. <https://doi.org/10.33936/qkracs.v5i2.3495>
19. Jain, P. G., Patil, S. D., Haswani, N. G., Girase, M. V., & Surana, S. J. (2010). Hypolipidemic activity of *Moringa oleifera* Lam., Moringaceae, on high fat diet induced hyperlipidemia in albino rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20, 969-973
20. Pari, L., & Kumar, N. A. (2002). Hepatoprotective activity of *Moringa oleifera* on antitubercular drug-induced liver damage in rats. *Journal of medicinal food*, 5(3), 171–177. <https://doi.org/10.1089/10966200260398206>
21. Luetragoon, T., Sranujit, R. P., Noysang, C., Thongsri, Y., Potup, P., Somboonjun, J., Maichandi, N., Suphrom, N., Sangouam, S., & Usuwanthim, K. (2021). Evaluation of Anti-Inflammatory Effect of *Moringa oleifera* Lam. and *Cyanthillium cinereum* (Less) H. Rob. Lozenges in Volunteer Smokers. *Plants (Basel, Switzerland)*, 10(7), 1336. <https://doi.org/10.3390/plants10071336>
22. Ishola, I. O., Yemitan, K. O., Afolayan, O. O., Anunobi, C. C., & Durojaiye, T. E. (2018). Potential of *Moringa oleifera* in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: Role of Antioxidant Defence Systems. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 27(1), 15–22. <https://doi.org/10.1159/000486349>
23. Luetragoon, T., Pankla Sranujit, R., Noysang, C., Thongsri, Y., Potup, P., Suphrom, N., Nuengchamng, N., & Usuwanthim, K. (2020). Bioactive Compounds in *Moringa oleifera* Lam. Leaves Inhibit the Pro-Inflammatory Mediators in Lipopolysaccharide-Induced Human Monocyte-Derived Macrophages. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(1), 191. <https://doi.org/10.3390/molecules25010191>
24. Kooltheat, N., Sranujit, R., Chumark, P., Potup, P., Laytragoon-Lewin, N., & Usuwanthim, K. (2014). An Ethyl Acetate Fraction of *Moringa oleifera* Lam. Inhibits Human Macrophage Cytokine Production Induced by Cigarette Smoke. *Nutrients*, 6(2), 697–710. <https://doi.org/10.3390/nu6020697>
25. Singh, D., Arya, P. V., Aggarwal, V. P., & Gupta, R. S. (2014). Evaluation of Antioxidant and Hepatoprotective Activities of *Moringa oleifera* Lam. Leaves in Carbon Tetrachloride-Intoxicated Rats. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 3(3), 569–591. <https://doi.org/10.3390/antiox3030569>
26. Xie, J., Peng, L. J., Yang, M. R., Jiang, W. W., Mao, J. Y., Shi, C. Y., Tian, Y., & Sheng, J. (2021). Alkaloid Extract of *Moringa oleifera* Lam. Exerts Antitumor Activity in Human Non-Small-Cell Lung Cancer via Modulation of the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 5591687. <https://doi.org/10.1155/2021/5591687>
27. Khan, F., Pandey, P., Ahmad, V., & Upadhyay, T. K. (2020). *Moringa oleifera* methanolic leaves extract induces apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest via downregulation of Hedgehog Signaling Pathway in human prostate PC-3 cancer cells. *Journal of food biochemistry*, 44(8), e13338. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13338>

28. Do, B. H., Nguyen, T. P. T., Ho, N. Q. C., Le, T. L., Hoang, N. S., & Doan, C. C. (2020). Mitochondria-mediated Caspase-dependent and Caspase-independent apoptosis induced by aqueous extract from *Moringa oleifera* leaves in human melanoma cells. *Molecular biology reports*, 47(5), 3675–3689. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05462-y>
29. Caicedo-Lopez, L. H., Cuellar-Nuñez, M. L., Luzardo-Ocampo, I., Campos-Vega, R., & Lóarca-Piña, G. (2021). Colonic metabolites from digested *Moringa oleifera* leaves induced HT-29 cell death via apoptosis, necrosis, and autophagy. *International journal of food sciences and nutrition*, 72(4), 485–498. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1849039>
30. Shija, A. E., Rumisha, S. F., Oriyo, N. M., Kilima, S. P., & Massaga, J. J. (2019). Effect of *Moringa Oleifera* leaf powder supplementation on reducing anemia in children below two years in Kisarawe District, Tanzania. *Food science & nutrition*, 7(8), 2584–2594. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1110>
31. Haber, S. L., McMahon, R. P., Barajas, J., Hayes, A. R., & Hussein, H. (2020). Effects of *Moringa oleifera* in patients with type 2 diabetes. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 77(22), 1834–1837. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa255>
32. TAHILIANI, P. & KAR, A. (2000). ROLE OF MORINGA OLEIFERA LEAF EXTRACT IN THE REGULATION OF THYROID HORMONE STATUS IN ADULT MALE AND FEMALE RATS. *Pharmacological Research*, 41(3), 319-323. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0587>
33. Bernstein, N., Akram, M., Yaniv-Bachrach, Z. & Daniyal, M. (2020). Is it safe to consume traditional medicinal plants during pregnancy? *Phytotherapy Research*, 35(4), 1908-1924. <https://doi.org/10.1002/ptr.6935>
34. Moringa. [Internet]. Drugs.com. 2022 [citado el 16 de noviembre del 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/npp/moringa.html>
35. Gopalakrishnan, L., Doriya, K., & Kumar, D. S. (2016). *Moringa oleifera*: A review on nutritive importance and its medicinal application. *Food Science and Human Wellness*, 5(2), 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2016.04.001>
36. Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 05 de enero del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Rábano negro



Fig.1 Raíz y hojas de *Raphanus sativus* var. *niger* (Mill.) J. Kern [1].



Fig.2 Raíz y hojas *Raphanus sativus* var. *niger* (Mill.) J. Kern [2].

Nombre científico: *Raphanus sativus* var. *niger* (Mill.) J. Kern [3].

Sinonimias: *Raphanus raphanistrum* subvar. *niger* (Mill.) Thell [3].

Nombres comunes: Rábano Negro, Rábano [4].

Familia: Brassicaceae [3].

Distribución geográfica: Sus orígenes son europeos y se distribuye principalmente en Asia y África, y actualmente se cultiva en distintas regiones incluyendo América Latina [5,6].

Descripción: Planta herbácea bianual con tallos florales ramificados que alcanzan una altura de hasta 80 cm. La raíz primaria napiforme es de gran tamaño, carnosa y con epidermis de color negro. Sus hojas son ligeramente peludas y dentadas [7].

Droga vegetal: Raíz principal [4,7].

Composición química general y principios activos: Principalmente destacan los glucosinolatos, siendo el 65% la glucorafasatina y también la glucorafanina, con sus respectivos isotiocionatos como lo son la rafasatina y el sulforafano; también está la goitrina (glucosinolato) y otros metabolitos como nitrilos y tiocianatos. La concentración de estos compuestos es alta (1,0–1,1 mg/100 g) cuando la raíz es reciente y la glucorafasatina puede

encontrarse alrededor de 30 mmol por cada gramo de materia vegetal seca, pero disminuyen con el tiempo debido a la hidrólisis de estos por acción de una enzima llamada mirosinasa [5,6].

También contiene flavonoides como quercetina y miricetina, y aceites esenciales azufrados en un 0,0025% [8,9].

Usos populares: En la medicina folclórica se ha utilizado para tratar la indigestión, flatulencia, formación de cálculos biliares, en trastornos urinarios como antiurolitiático y diurético [10,11].

Usos en la terapéutica: No hay evidencia.

Efectos farmacológicos:

Antiuroliático

Un ensayo clínico evaluó el efecto de un jarabe de extracto acuoso de raíz de rábano negro para aumentar el pH urinario en pacientes con cálculos renales. Antes del tratamiento se les midió el pH de la orina y tomó muestras para análisis de orina 24 horas. En el tratamiento se les pidió que consumieran 15 mL del jarabe de concentración 1,4 g/100 mL por día con una comida y durante 14 días. Se observó que el volumen medio de orina y el nivel de citrato aumentaron significativamente, mientras que los de ácido úrico y oxalato disminuyeron significativamente, además de determinarse un aumento en el pH de la orina [12].

Un estudio realizado *in vivo* con ratas evaluó el efecto antiuroliático (modelo de discos de zinc) y diurético del extracto acuoso de rábano negro por separado. Para el primero, se observó un efecto dosis dependiente de 40 mg/kg a 140 mg/kg logrando con esta última una reducción del 90,78% en la formación de cálculos. Con respecto al efecto diurético, se observó un efecto dosis dependiente en el que el volumen de la orina fue mayor con la dosis de 140 mg/kg [6].

Antioxidante

En un estudio *in vivo* realizado con ratas se midió la capacidad antioxidante en grupos que recibían una dieta normal, una rica en grasas y jugo de rábano negro. Se determinaron las Sustancias Reactivas con Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), actividad de la Glutación Peroxidasa (GP) en eritrocitos y la capacidad total depurativa del plasma e hígado homogenizados. El grupo que recibió la dieta rica en grasas más el jugo de rábano negro tuvo un TBARS menor que el que no consumió el jugo. Por otra parte, la GP en eritrocitos fue mayor en las que tuvieron la dieta normal y el grupo hiperlipidémico que recibió el jugo. Y, por último, se observó que la capacidad depurativa del plasma en las ratas hiperlipidémicas era mucho menor que el grupo símil que recibió el jugo y el de dieta normal [6,11].

Antiinflamatorio

Un estudio *in vivo* en el que se utilizaron ratas albinas evaluó el efecto del jugo de raíz de rábano negro en el colon de éstas al tener una dieta rica en grasas (DRG), observándose que el jugo de rábano negro inhibió los cambios en la membrana del colon causados por una DRG como inducción de células inflamatorias en la túnica de la mucosa y, la protege contra la peroxidación lipídica [13].

Un estudio *in vitro* realizado con una línea celular de macrófago de rata (RAW 264.7) estimuladas con lipopolisacáridos (LPS) para inducir inflamación, demostró que el extracto etanólico de rábano negro de manera concentración dependiente (25 µg/mL a 200 µg/mL), redujo significativamente la expresión de citoquinas proinflamatorias [14].

Hepatoprotector

Un estudio realizado *in vivo* con ratas demostró el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de rábano negro ante la inducción de daño hepático por CCl₄ en éstas. Los resultados demostraron que se logró revertir el daño hepático con la administración del extracto de rábano negro, obteniéndose el mejor resultado con 500 mg/kg. Con esta dosis también se obtuvieron buenos resultados al medir los parámetros antioxidantes como superóxido dismutasa y catalasa [15].

Otro estudio *in vivo* e *in vitro* evaluó en ratones y en una línea celular de adipocitos (3T3-L1) un extracto acuoso de rábano negro fermentado por *Lactobacillus plantarum* el efecto sobre la acumulación de lípidos, inflamación y fibrosis a nivel hepático. En 3T3-L1 se observó que con el extracto en concentraciones de 250 µg/mL a 1000 µg/mL hubo una reducción en la acumulación de lípidos, asociado a una baja en factores de transcripción adipogénicos y genes relacionados con la acumulación de lípidos. Por otra parte, la administración del extracto en ratones con hígado graso no alcohólico, con dosis de 50 mg/kg a 400 mg/kg se atenuaron significativamente los niveles séricos aumentados de ALT, fosfatasa alcalina y triglicéridos, a la vez que suprimió la inflamación hepática al reducir la expresión de la NO sintasa y suprimir la inactivación de macrófagos y células de Kupffer [16].

Hipolipemiente y antilitiásico

En un estudio *in vivo* realizado con ratas hembra demostró el efecto hipolipemiente y antilitiásico de un jugo de rábano negro concentrado y diluido (1:10) en un modelo de dieta litogénica rica en grasas. Después de los 40 días de administración se observó que no presentaron cálculos de colesterol. Así también, se observó reducción de los niveles de triglicéridos, colesterol total, y aumentó el HDL [17].

Antifibrótico

Un estudio *in vivo* realizado con ratas evaluó el efecto antifibrótico a nivel pulmonar en un modelo de fibrosis pulmonar inducido por bleomicina (BLM) y tratados con extracto hidroalcohólico de rábano negro. Se observó al finalizar una mejoría en la lesión pulmonar aguda, donde la dosis de 300 mg/kg disminuyó significativamente el nivel sérico de TGF-

β 1 y la severidad del cuadro histológico, a la vez que las dosis de 75 mg/kg, 150 mg/kg y 300 mg/kg protegieron al pulmón contra el estrés oxidativo inducido por BLM, además de reducir el número de neutrófilos y linfocitos, así como interleucinas proinflamatorias [18,19].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: Al contener un alto porcentaje de rafasatina y glucorafanina, los cuales son potentes inductor del metabolismo fase I y II respectivamente, aumentan enzimas como CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, por lo que se sugiere consumir con precaución y supervisión médica si se consumen medicamentos que se metabolizan vía hepática [20-22].

Contraindicaciones: No consumir en personas hipersensibles a esta especie, al rábano común u otra especie de la familia Brassicaceae como rábano, repollo, brócoli y nabo, entre otros.

Efectos secundarios: En algunas personas su consumo puede producir náuseas, vómitos, respiración lenta, estupor, miosis, dolor y albuminuria [8].

Efectos tóxicos: En estudios en ratas para colestasis la DL_{50} fue de 5 g/kg. En humanos no se han reportado [12,23].

También, por el contenido de glucosinolatos, se ha observado en distintos animales que el consumo prolongado o de grandes dosis puede provocar efectos antitiroideos, esto debido a que la goitrina e isotiocianatos pueden bloquear la absorción de yodo en la tiroides, provocando inicialmente signos subclínicos y, en casos más graves bocio [24].

Productos registrados en Chile: No tiene [25].

Referencias

1. *Raphanus sativus var. niger* - Black Radish. [Internet]. BioLib. 2023 [citado el 21 de enero del 2023]. Disponible en: <https://www.biolib.cz/en/image/id167543/>
2. *Raphanus sativus var. niger* - Black Radish. [Internet]. BioLib. 2023 [citado el 21 de enero del 2023]. Disponible en: <https://www.biolib.cz/en/image/id167545/>
3. *Raphanus sativus var. niger* (Mill.) J. Kern. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2023 [citado el 09 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/100349686>
4. Monografía de Rábano negro. [Internet]. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 2023 [citado el 28 de enero del 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/rabano-negro.html>
5. Castro-Torres, I. G., De la O-Arciniega, M., Gallegos-Estudillo, J., Naranjo-Rodríguez, E. B., & Domínguez-Ortíz, M. Á. (2014). *Raphanus sativus L. var niger* as a source of phytochemicals for the prevention of cholesterol gallstones. *Phytotherapy research : PTR*, 28(2), 167–171. <https://doi.org/10.1002/ptr.4964>
6. Vargas Solis, Rosario & G., R.M. & G, S & Zavala, Miguel. (2000). Antirolithiatic activity of *Raphanus sativus* aqueous extract on rats. *Journal of ethnopharmacology*. 68. 335-8. 10.1016/S0378-8741(99)00105-1.
7. RÁBANO NEGRO. [Internet]. Soria Natural. 2023 [citado el 28 de enero del 2023]. Disponible en: <https://www.sorianatural.es/enciclopedia-de-plantas/rabano->

- pulmonary fibrosis via decreasing transforming growth factor β 1 level. *Research in pharmaceutical sciences*, 10(5), 429–435.
19. Saadat, S., Beigoli, S., Khazdair, M. R., Amin, F., & Boskabady, M. H. (2022). Experimental and Clinical Studies on the Effects of Natural Products on Noxious Agents-Induced Lung Disorders, a Review. *Frontiers in nutrition*, 9, 867914. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.867914>
 20. Rodríguez, M. (2013). Respuestas fisiológicas, moleculares y fitoquímicas de variedades de Brassica oleracea (Grupo Italica) sometidas a estrés abiótico. Universidad de Murcia, Facultad de Biología.
 21. Ficha de seguridad Glucoraphanin. [Internet]. Carl Roth. 2016 [Citado el 07 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://www.carlroth.com/medias/SDB-2374-ES-ES.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0c3wyMzA1NzN8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0cy9oNWUvaDlLzkwNjA4OTQzMTA0MzAucGRmfDliY2RhMGQxZTRjYzQ4N2JkODUxMGY3N2U3NGNIOTk4ODRjZTMwNDVINjVIOGMxY2Q5NzUzMTI2N2Q5ZjczMmM>
 22. Hanlon, P. R., Webber, D. M., & Barnes, D. M. (2007). Aqueous extract from Spanish black radish (*Raphanus sativus* L. Var. niger) induces detoxification enzymes in the HepG2 human hepatoma cell line. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(16), 6439–6446. <https://doi.org/10.1021/jf070530f>
 23. Ladak, Z., Khairy, M., Armstrong, E. A., & Yager, J. Y. (2021). Glucosinolates. *Nutraceuticals in Brain Health and Beyond*, 155-167. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820593-8.00011-2>
 24. Prieto, M. A., López, C. J., & Simal-Gandara, J. (2019). Glucosinolates: Molecular structure, breakdown, genetic, bioavailability, properties and healthy and adverse effects. *Advances in food and nutrition research*, 90, 305–350. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.02.008>
- Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 07 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Sauce blanco



Fig.1 Hojas de *Salix alba* L [1].



Fig.2 Corteza de *Salix alba* L [1].

Nombre científico: *Salix alba* L [2].

Sinonimias: *Argorips alba* Raf, *Argorips cerulea* Raf, *Salix alba* var. *alba*, *Salix alba* f. *ovalis* Wimm, *Salix pameachiana* Barratt [2].

Nombres comunes: Sauce blanco, Sauce, Mimbre, Mimblera, Salce, Sarga, Saz [3].

Familia: Salicaceae [4].

Distribución geográfica: Es originaria de Europa y el norte de África, encontrándose ampliamente distribuida en estas áreas y Asia Occidental. También ha sido naturalizada en Norteamérica y su presencia se destaca en Canadá y Estados Unidos; también en Centroamérica como Guatemala [4,5].

Crece en suelos aluviales, por lo que es común encontrarlos en bosques con alta humedad y a lo largo de cursos de agua de grandes ríos [6].

Descripción: Es una especie dioica; sus flores están en amentos, las femeninas son cilíndricas y verdosas, y las masculinas son de mayor longitud que las femeninas y de color amarillo. Es un árbol caducifolio de hasta 30 m de altura. Su corteza es de una tonalidad gris verdosa a gris parduzca y estriada con la edad. Sus ramillas son de carácter sedosas cuando son jóvenes, delgadas, de color grisáceo a verde oliva. Las hojas de esta especie cuentan con la faz verde clara y glabra; alternas, simples, lámina oblongo-lanceolada, acuminada y de margen aserrado [5,6].

Droga vegetal: Corteza fresca o seca, entera o pulverizada de ramas jóvenes [7,8].

Composición química general y principios activos: Compuestos polifenólicos y flavonoides, dentro de los cuales se encuentran la catequina, ampelosina, taxifolina y sus glucósidos. Los primeros pueden encontrarse en 2330,31 mg/100 g de corteza en peso seco [9,10].

El compuesto responsable principalmente de la actividad farmacológica es la salicina, y también se encuentran sus compuestos relacionados como saligenina, ácido salicílico, isosalicina, salidroside, piceina, triandrina, salicoilsalicina, salicortina, isosalipurpurósido y salipurpurósido [9].

Usos populares: Febrífugo, tónico, sedante y antirreumático [11,12].

Usos en la terapéutica: Alivio sintomático del dolor de espalda baja y el asociado a afecciones reumáticas, también para tratar la fiebre y dolor de cabeza que se presenta en el resfriado [13,14].

Efectos farmacológicos:

Antioxidante

Un estudio *in vitro* evaluó el efecto antioxidante de extractos hidrometanólicos de corteza y hojas de sauce blanco a través del ensayo DPPH y ABTS. Se observó que la corteza tuvo mayor actividad antioxidante que las hojas. Además, se comparó con el ácido ascórbico y el extracto de la droga vegetal fue más eficaz que el mencionado. La catequina, epicatequina y procianidina A y B son probablemente los principales responsables de esta propiedad [10].

Antiinflamatorio y analgésico

La salicina se hidroliza a saligenina en la microflora intestinal y, una vez absorbido esta se oxida a ácido salicílico en la sangre e hígado, la cual disminuye la expresión de productos proinflamatorios como TNF- α y COX-2. La salicortina también se biotransforma en un producto que ejerce acciones similares al ácido salicílico, y en conjunto muestran la actividad analgésica y antiinflamatoria. Sin embargo, se ha observado que el ácido salicílico no se une considerablemente a la COX-2, y su efecto antiinflamatorio últimamente se ha explicado por medio de la inhibición de la función leucocitaria y, como se dijo en el comienzo, por la inhibición de expresión génica de diferentes genes proinflamatorios. Tanto *in vitro* como *in vivo* se ha observado que inhibe la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa, la cual es la responsable de variadas funciones inflamatorias por la producción de óxido nítrico, entre ellas está la relajación de la musculatura lisa vascular y la inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria [9,15,16].

Una revisión sistemática evaluó la efectividad del extracto de droga vegetal en el dolor musculoesquelético, concluyendo que el extracto etanólico fue efectivo para tratar el dolor lumbar [9].

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo no incluido en la revisión anterior evaluó el efecto del extracto de corteza de sauce blanco para aliviar el dolor en pacientes con dolor lumbar crónico, los cuales recibieron 120 mg a 240 mg de salicina durante 4 semanas, observándose efectividad para disminuir el dolor con la dosis de 240 mg después de 1 semana de tratamiento [9,12].

Por otra parte, otros ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de la droga vegetal en pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide con dosis de 240 mg de salicina durante 2 a 6 semanas han determinado una disminución significativa a moderada en lo que respecta al dolor en la medición del índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC) [9,12].

Antiagregante plaquetario

Un ensayo clínico evaluó en pacientes con dolor de espalda crónico el efecto antiagregante de la administración de extracto correspondiente a 240 mg de salicina al día comparado con ácido acetilsalicílico, observándose un efecto antiagregante menor a este último en los modelos utilizados de agregación plaquetaria, como por ejemplo con ácido araquidónico, donde el porcentaje de agregación con el extracto fue de 61% y del 13% para ácido acetilsalicílico [12].

Antimigrañoso

Un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo evaluó la eficacia de la aplicación tópica de salicina en el tratamiento de migraña y/o dolores de cabeza tensional, donde los pacientes que padecían esto debieron aplicarse éste en forma de roll-on al inicio del dolor de cabeza en la región frontal. Se observó que el tratamiento fue eficaz en la duración del dolor, la cual se redujo significativamente [12].

Interacción con medicamentos y/o alimentos: Evitar su consumo en conjunto con anticoagulantes como warfarina por aumento del riesgo de sangrado; beta bloqueadores y diuréticos como propanolol y furosemida por disminución de la eficacia terapéutica de éstos, y AINEs como ibuprofeno por aumento del riesgo de ulcera péptica [9].

Contraindicaciones: Evitar su consumo en personas alérgicas a ácido acetilsalicílico (Aspirina) y ácido salicílico, así como también quienes sean hipersensibles a esta especie u otras de la familia Salicaceae.

También se debe evitar en personas con gastritis, úlceras estomacales, diabetes, asma o hemofilia, y también evitar en niños menores de 16 años por riesgo de desarrollar el Síndrome de Reye [9,13].

Efectos secundarios: En algunos casos puede producir ulcera gástrica, mareos y sarpullido. Con respecto al primer punto, cabe destacar que esta especie es la que menos riesgo gastrolesivo presenta dentro de la familia de las Salicaceae [14].

Efectos tóxicos: En casos de sobredosis se ha reportado sangre en las heces, reacciones de hipersensibilidad, daño renal, necrosis hepática y tinnitus por toxicidad de salicilatos [14].

Productos registrados en Chile: Salix Extracto Fluido, solución para gotas orales – Knop Laboratorios - N-189/21 – (Ingredientes: Extracto fluido de Salix 100 mL/100 mL).

Referencias:

1. *Salix alba* L. [Internet]. Plantnet. 2022 [citado el 26 de julio del 2022]. Disponible en: <https://identify.plantnet.org/es/the-plant-list/species/Salix%20alba%20L./data>
2. *Salix alba* L. [Internet]. The Plant List. 2013 [citado el 26 de julio del 2022]. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-5001521>
3. *Salix alba* L. [Internet]. Conect-e. [citado el 26 de julio del 2022]. Disponible en: <https://conecte.es/index.php/es/plantas/1929-salix-alba/nombres-populares>
4. *Salix alba* L. [Internet]. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. 2022 [citado el 4 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/28300135>
5. *Salix alba* L. [Internet]. Enciclopedia Ilustrada De Las Especies De Plantas exóticas Que Se Cultivan En Chile. [citado el 26 de julio del 2022]. Disponible en: <http://www.chlorischile.cl/enciclopedia%20macaya/enciclopedia-angiospermas/Salicaceae/Salix%20alba%20web.htm>
6. Renovables, G. Sallés, J. (2001). *Salix alba*. Plantas de interés farmacéutico. <https://www.ehu.eus/documents/1686888/3913390/40.+Salix+alba.pdf>.
7. American Herbal Pharmacoeia and Therapeutic Compendium. (Diciembre 1999). Willow Bark, Analytical, Quality Control and Therapeutic Monograph. <https://herbal-ahp.com/collections/frontpage/products/willow-bark>
8. Natural Health Product Willow Bark. [Internet] Health Canada. 2021 [citado el 17 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://webprod.hc.sc.gc.ca/nhpdbdipsn/atReq.do?atid=white.wil.saule.bla&lang=eng>
9. Shara, M., & Stohs, S. J. (2015). Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytotherapy research*, 29(8), 1112–1116. <https://doi.org/10.1002/ptr.5377>
10. Piątczak, E., Dybowska, M., Płuciennik, E., Kośła, K., Kolniak-Ostek, J., & Kalinowska-Lis, U. (2020). Identification and accumulation of phenolic compounds in the leaves and bark of *Salix alba* (L.) and their biological potential. *Biomolecules*, 10(10), 1391. <https://doi.org/10.3390/biom10101391>
11. *Salix alba* L. [Internet]. Herbari Virtual del Mediterrani Occidental. [citado el 01 de agosto del 2022]. Disponible en: <http://herbarivirtual.uib.es/es/general/2172/especie/salix-alba-l->
12. World Health Organization (1999). Fructus Schisandrae. En World Health Organization (Ed.), WHO monographs on selected medicinal plants. (Vol 4, pp 309-322)
13. Andrea H. Zengion, Eric Yarnell. (2011). 20 - Herbal and Nutritional Supplements for Painful Conditions. *Pain Procedures in Clinical Practice (Third Edition)*. 187-204. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3779-8.10020-X>

14. Willow bark. [Internet]. Drugs.com. [citado el 01 de agosto del 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/npc/willow-bark.html>
15. Randjelović, P., Veljković, S., Stojiljković, N., Sokolović, D., Ilić, I., Laketić, D., Randjelović, D., & Randjelović, N. (2015). The beneficial biological properties of salicylic acid. *Acta Facultatis medicae Naissensis*, 32(4), 259–265. <https://doi.org/10.1515/afmnai-2015-0026>
16. Pérez Ruiz, Andrés, Rodríguez Calzadilla, Amado, Sanjurjo Gómez, Vivian M., & Padrón Chacón, Raúl. (1997). El papel de óxido nítrico en la hemodinámica, hemostasia e inflamación. *Revista Cubana de Estomatología*, 34(2), 84-86. Recuperado en 4 de octubre del 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75071997000200007&lng=es&tIng=es.
17. Consulta Productos Registrados. [Internet]. Instituto de Salud Pública de Chile. 2023 [citado el 29 de diciembre del 2022]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>