



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

# **USO DE PLANTAS MEDICINALES EN EL SISTEMA AYURVÉDICO**

Autor: Andrea Yusta Albertos

Fecha: Junio 2020

Tutor: Pradeep Kumar Divakar

## ÍNDICE

1	Resumen.....	2
2	Abstract .....	2
3	Introducción .....	3
3.1	Medicina tradicional ayurvédica .....	3
3.1.1	Comparación de la medicina moderna con la medicina tradicional india.....	4
3.2	Uso de las plantas medicinales en el ayurveda .....	4
4	Objetivos .....	5
5	Material y métodos .....	5
6	Resultados y discusión .....	6
6.1	<i>Andrographis paniculata</i> .....	6
6.1.1	Características .....	6
6.1.2	Fitoquímica.....	7
6.1.3	Actividad farmacológica .....	7
6.1.4	Toxicidad .....	11
6.2	<i>Myristica fragrans</i> .....	12
6.2.1	Características .....	12
6.2.2	Fitoquímica.....	13
6.2.3	Actividad farmacológica .....	13
7	Conclusiones.....	17
8	Bibliografía .....	18

## 1 Resumen

Ayurveda es una medicina tradicional India, que tiene por objetivo unificar cuerpo mente y espíritu. Está formado por tres doshas, los cuales tienen que estar en equilibrio para alcanzar el estado de salud.

Esta medicina se basa en el uso de plantas medicinales, que están recogidas en la Farmacopea ayurvédica. Actualmente, está aumentando su uso debido a que son seguras, tienen pocos efectos adversos y los beneficios son numerosos.

Este trabajo se centra principalmente en dos plantas medicinales. La primera es *Andrographis paniculata*, tradicionalmente se usaba como antimicrobiano, antimalárico además tenía efectos cardiovasculares e hipoglucemiantes. En la actualidad ha demostrado tener potencial sobre las infecciones del tracto respiratorio superior, así como en la disentería. La segunda planta estudiada es *Myristica fragrans*, que se usaba en la antigüedad para la depresión y como afrodisíaco, además de tener efectos hepatoprotectores. Esta planta ingerida a dosis altas puede producir alucinaciones y sensaciones similares a las de la marihuana. La planta tiene una prometedora actividad anticancerígena e hipolipidémica, pero hacen falta más ensayos clínicos.

**Palabras clave:** Ayurveda, *Andrographis paniculata*, *Mirystica fragrans*

## 2 Abstract

Ayurveda is a traditional Indian medicine, which aims to unify body, mind and spirit. It is made up of three doshas, which have to be in balance to achieve health.

This medicine is based on the use of medicinal plants, which are listed in the Ayurvedic Pharmacopoeia. Currently, their use is increasing because they are safe, have few adverse effects and the benefits are numerous.

This work focuses mainly on two medicinal plants. The first is *Andrographis paniculata*, traditionally used as an antimicrobial, antimalarial, and it also had cardiovascular and hypoglycemic effects. Today it has been shown to have potential in upper respiratory tract infections as well as dysentery. The second plant studied is *Myristica fragrans*, which was used in antiquity for depression as an aphrodisiac, in addition to having hepatoprotective effects. This plant ingested in high doses can produce hallucinations and sensations similar to those of marijuana. The plant has promising anti-cancer and lipid-lowering activity, but more clinical trials are needed

**Key words:** Ayurveda, *Andrographis paniculata*, *Mirystica fragrans*

### 3 Introducción

#### 3.1 Medicina tradicional ayurvédica

El ayurveda es el sistema médico tradicional indio, que se practica desde hace más de 5000 años. “Ayur” significa en lenguaje sánscrito vida y “Veda” conocimiento, por eso se dice que es la “ciencia de la vida” <sup>[1]</sup>. Tiene naturaleza holística, donde integra cuerpo, mente y alma <sup>[2][3]</sup>. Esta medicina ayurvédica no sólo es un sistema médico para proveer salud, sino que es una “filosofía de vida” (Joshi, 1998) <sup>[4]</sup>.

Está formado por ocho ramas, Rasayana es una de ellas y se usa para rejuvenecer el cuerpo. Chyvanaprasha pertenece esta categoría, y se encarga de mantener la vitalidad del cuerpo. Es el tónico ayurvédico más popular <sup>[5]</sup>.

Según la filosofía religiosa ayurveda, el cuerpo humano se compone de cinco elementos: éter (Akasha), aire (Vayu), fuego (Agri), agua (Jala) y tierra (Prithvi). Estos elementos forman tres doshas: Vata, Pitta y Kapha. Si estos están en equilibrio hay salud, mientras que si están en desequilibrio aparece la enfermedad <sup>[2][3]</sup>. **Vata** se compone de aire y elementos de éter, tiene la función de controlar los movimientos. **Pitta** se asocia con elementos agua y fuego. Tiene la función de controlar la temperatura y el metabolismo. Y **Kappa** está formado por los elementos tierra y agua, es el responsable de la estructura y estabilidad <sup>[6]</sup>. Es importante conocer el elemento que destaca en cada uno de nosotros, de esta manera sabremos que estrategias de vida se pueden asumir para evitar desequilibrios <sup>[7]</sup>.

La clave para el bienestar ayurvédico y la curación es conocer la naturaleza única de cada persona y su situación. Los remedios se basan en la modificación de la dieta, ajustes en el estilo de vida y actividad, medicinas herbales, Yoga, Pranayama (técnica de respiración) y meditación, marma (puntos de presión energéticos) y procesos de limpieza <sup>[8]</sup>.

A lo largo del tiempo el ayurveda ha sufrido varios cambios significativos, evolucionando para satisfacer las necesidades de cada época. El primero fue antes de la colonización de los ingleses, donde existían varios sistemas médicos, los principales eran unani (sistema médico de la tradición musulmana), shidda (similar a la medicina ayurvédica, pero con diferencias regionales relacionadas con el sur de la India, en la región de Tamil Nadu) y ayurveda, gracias a estos sistemas médicos la población tuvo cubierta sus necesidades de salud (Greenough, 2003) <sup>[4]</sup>.

Un segundo periodo durante la colonización inglesa de la india, donde los sistemas médicos anteriores son desplazados por la biomedicina; se crean los hospitales como institución. A mediados del siglo XIX, las clases medias y altas de la india van a preferir esta medicina alopática (biomedicina), a diferencia de las zonas rurales que van a seguir con las medicinas precoloniales <sup>[4]</sup>.

Y el último periodo es la poscolonialidad india, donde convergen dos fuerzas nacionalistas. La primera es la fuerza de los creadores de una nueva nación independiente, la cual apoya la idea de la modernización; y la segunda fuerza defiende las prácticas tradicionales <sup>[4]</sup>.

En la actualidad, el ayurveda y la medicina moderna comparten estatus oficial, y desde 1971 se enseña en las universidades con un plan de estudios propio, requiere 6 años de estudios

superiores, dos años de internado y dos años de especialización y por último, dos años de práctica bajo la dirección de un médico experimental <sup>[9]</sup>.

### 3.1.1 Comparación de la medicina moderna con la medicina tradicional india <sup>[4]</sup> <sup>[3]</sup>

La medicina moderna se centra en el cuerpo y enfermedad, a diferencia de la ayurvédica que se basa en la persona y lo emocional, no busca ser una ciencia “antiséptica y exacta”.

La medicina moderna es sistémica y analítica, quiere decir que las diferentes partes del cuerpo están conectadas entre sí. Mientras que el ayurveda es una medicina holística, es decir, ve al ser humano como un todo (engloba cuerpo, mente y espíritu).

La medicina moderna se fundamenta en la observación y comprobación y va de lo particular a lo general, en cambio la ayurvédica se fundamenta en la experiencia propia y va de lo general a lo particular y no tiene efectos secundarios.

La medicina ayurvédica dice que la enfermedad comienza en la mente, puede ser por errores sensoriales, desequilibrio del ritmo circadiano y en la medicina moderna la enfermedad comienza en el cuerpo por causas hereditarias, congénitas, metabólicas, infecciosas, autoinmune entre otras.

### 3.2 Uso de las plantas medicinales en el ayurveda

Esta ciencia tiene su origen escrito en los Vedas (textos sagrados de la india). Rigveda es el texto del saber más antiguo de la India y sus fundamentos se exponen en varios tratados incluyendo los textos de *Charaka Samhita*, *Sushruta samhita* y *Ashtanga Hridaya*, estos tres libros se llaman en conjunto el “gran trío”, y dan descripciones detallada de más de 700 hierbas <sup>[9]</sup>. Los textos ayurvédicos son muy respetados en los países vecinos y han sido traducido al griego, tibetano y chino, y otros idiomas asiáticos (Mukherjee, 2001) <sup>[10]</sup>.

*Charaka samhita* es el libro clásico de la medicina interna. Consta de 120 capítulos y 8 secciones que hablan de aforismos, diagnósticos, fisiología, ética médica, anatomía y embriología, pronósticos, terapéutica, farmacología y terapia de purificación. Esas enfermedades podrían ser tratadas empleando plantas medicinales, y también por medio de drogas, enemas, purgantes, sustancias minerales <sup>[11]</sup>. *Sushruta* es el libro enfocado a la anatomía y cirugía. Describe 125 instrumentos diferentes y varias operaciones (cirugía plástica, oftalmología, ginecología, ortopedia, cirugía intestinal y urológica). *Ashtanga* es el tercer compendio, sobre la medicina, terapéuticos, higiene, anatomía, cirugía, oftalmología, patología y obstetricia <sup>[3]</sup>.

Las sustancias utilizadas se recogen en la Farmacopea ayurvédica. En ella se expresan las normas para la calidad de las sustancias y los preparados herbales y minerales que están incluidos (bajo la Ley sobre drogas y cosméticos, 1940). En el año 1995 se crea el Departamento de Sistemas Indios de Medicina y Homeopatía (ISM&H) que después de unos años pasa a ser Departamento de Ayurveda, Yoga, Naturopatía, Unai, Shidda y Homeopatía (AYUSH) y en 2014 fue reconocido como Ministerio Oficial del Gobierno de India <sup>[12]</sup>. AYUSH fue creado para proteger los diferentes sistemas tradicionales de medicina en la india, se encarga de la estandarización y control de diversos aspectos, del fomento de investigación en estas medicinas, y de la formación de los médicos y terapeutas <sup>[1]</sup>.

La farmacología en el ayurveda difiere de la occidental moderna, que consiste en extraer y purificar los principios activos, pero se parece mucho a la medicina china en las técnicas para perfeccionar la acción de la sustancia, no trata de aislar las fracciones químicas. Con las plantas se hacen polvos, jugos, pastas, se practica la decocción, se hacen infusiones, vinos, píldoras y aceites <sup>[11]</sup>.

Las plantas medicinales tienen una acción más fuerte en el cuerpo que los alimentos o especias, ya que estas plantas permiten estabilizar los doshas. Se suelen emplear la combinación de plantas ya que son más efectivas y duraderas que a nivel individual. En estas combinaciones poliherbales, una o dos de las plantas estarán activas mientras que el resto sirven de apoyo <sup>[6]</sup>. Pero es importante señalar que la planta puede tener efectos no deseados, potenciar o disminuir medicamentos o ser mortal, todo depende de la dosis <sup>[7]</sup>.

En la actualidad, se ha producido un aumento en el uso de estos productos basados en plantas en los países desarrollados y en vías de desarrollo. India tiene una gran biodiversidad y sus antiguos sistemas tradicionales como el ayurveda, son útiles en la utilización de plantas para el cuidado general y alivio de dolencias <sup>[10]</sup>. Aproximadamente el 60% de las preparaciones ayurvédicas son de origen vegetal y se usan comúnmente como tónicos, antipalúdicos, antipiréticos, afrodisíacos, expectorantes, hepatoprotectores, diuréticos.... India es considerada uno de los países exportadores potenciales de plantas medicinales, tiene el 2,4% de área mundial con el 8% de la biodiversidad global <sup>[5]</sup>.

#### 4 Objetivos

El objetivo principal es el estudio de dos plantas medicinales (*Andrographis paniculata* y *Myristica fragrans*), usadas en el sistema ayurvédico, que avalen su seguridad y eficacia en la medicina moderna.

Los objetivos específicos son:

- Aportar una visión general de la medicina ayurvédica
- Determinar los usos tradicionales y aplicaciones en medicina de *Andrographis paniculata* y *Myristica fragrans*.
- Estudiar los componentes fitoquímicos de ambas plantas.
- Recopilar los ensayos clínicos llevados a cabo para determinar la eficacia y seguridad de las plantas.

#### 5 Material y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica en distintas bases de datos como Pubmed, Botplus, google scholar, así como en monografías presentes en la EMA.

La información obtenida se ha dividido en varios apartados, encaminados a dar cumplimiento a los objetivos propuestos.

Primero se ha consultado información general sobre la medicina tradicional india en los libros on-line "El bienestar a través del ayurveda" de Vyas Kiran, "Ayurveda: la ciencia de curarse a uno mismo" de Vasant Lad y "Ayurveda la salud perfecta" de Verma Vinod.

Para el estudio de las plantas medicinales usadas en el ayurveda se ha obtenido la información de artículos publicados en Pubmed y Google Scholar, así como de las monografías de la EMA. Se seleccionaron aquellos artículos que estaban en español e inglés y debían ofrecer el texto completo.

## 6 Resultados y discusión

Las dos plantas seleccionadas para estudiar son *Andrographis paniculata* y *Myristica fragrans*, son importantes en la medicina ayurvédica por su uso tradicional, por sus diversas aplicaciones terapéuticas y su utilización en nuevas líneas de investigación.

### 6.1 *Andrographis paniculata*



Figura 1. Planta *Andrographis paniculata*

TAXONOMÍA	
REINO	Plantae
DIVISION	Magnoliophyta
CLASE	Magnoliopsida
ORDEN	Lamiales
FAMILIA	Acanthaceae
GÉNERO	<i>Andrographis</i>
ESPECIE	<i>Andrographis paniculata</i>

Figura 2. Taxonomía de *A.paniculata*<sup>[13]</sup>

#### 6.1.1 Características

Es una especie que pertenece a la familia de las acantáceas. Crece en la India y Sri Lanka, aunque se distribuye en distintas regiones del sudeste asiático, China, América, las Antillas e Isla de Navidad<sup>[14]</sup>. Es un arbusto que tiene una altura de 30 a 100 cm (figura 1). Se le conoce como “Rey de amargos” por ese sabor tan amargo que presenta. Se suele sembrar de mayo a julio.<sup>[15]</sup>

Las partes aéreas y las raíces se han usado como medicina tradicional en China, India, Tailandia y otros países del sudeste asiático. Se usaban como infusión, decocción o en polvo, sola o en combinación. En los tiempos modernos las preparaciones comerciales son extractos estandarizados de toda la planta (figura 3)<sup>[14]</sup>.



Figura 3. Extracto de *A.paniculata*

Los usos descritos en farmacopeas son para el tratamiento de disentería bacilar, bronquitis, carbuncos, colitis, tos, dispepsia, fiebre, hepatitis, malaria, úlceras bucales, tuberculosis y mordeduras de serpientes venenosas<sup>[16]</sup>

### 6.1.2 Fitoquímica <sup>[14]</sup>

Está compuesto por diterpenos, lactonas, flavonoides y polifenoles.

- **Terpenoides:** Los diterpenos se han aislado de las partes aéreas y raíces de la planta. El más importante es el **andrografólido** (figura 4), con apariencia cristalina, es amargo e incoloro. Otros diterpenos son desoxiandrographolide (figura 5) y neoandrographolide, estos se han aislado de las partes aéreas.

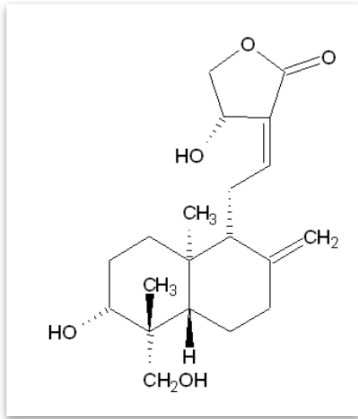


Figura 4. Estructura de andrografólido

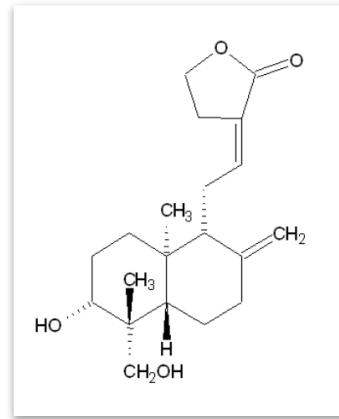


Figura 5. Estructura de 14-desoxi-andrografólido

- **Flavonoides.** Destacan principalmente las flavonas, aisladas de la parte aérea, la raíz y de toda la planta.
- Otros compuestos que se han aislado son: cuatro xantonas (aislada de las raíces), cinco noriridoides, oligoelementos (Cr, Mn, Co, Ni, Zn, Cu, Se, Rb, Sr y Pb) y ácidos como cafeico, cinámico, ferúlico y clorogénico, éstos fueron aislados de toda la planta.

### 6.1.3 Actividad farmacológica

El uso de *A.paniculata* en el sistema de la medicina tradicional India ha demostrado su eficacia en las últimas tres décadas. Varias investigaciones que incluyen estudios *in vitro*, *in vivo* (animales) y clínicos (humanos) han confirmado diversas actividades farmacológicas de extractos y productos de *A.paniculata*, como las que son antioxidantes, antiinflamatorios, anticancerígenos, antimicrobianos y parasitarias, hepatoprotectoras, antihiperoglucémicas y antihiperoglucémicas y otros innumerables beneficios para la salud <sup>[13]</sup>.

Algunos de los estudios experimentales que se han llevado a cabo son:

#### ✓ Efecto antimicrobiano.

Se evaluó la actividad *in vitro* de los extractos metanólicos, acuosos y diclorometano de toda la planta contra 10 bacterias que causan enfermedades de la piel (6 cepas gram positivas y 4 gram negativas) mediante el método de difusión de disco con tres



concentraciones distintas (1000, 500 y 250  $\mu\text{g}$ ). La concentración mínima inhibitoria (IMC) se situó entre 150-300  $\mu\text{g}/\text{ml}$  y la concentración bactericida mínima (MBC) entre 250-400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , dependiendo del microorganismo y el tipo a extraer. Se observó que los extractos de *A. paniculata* son bactericidas contra gram positivas y tienen actividad bacteriostática contra gram positivas y negativas. Por lo que esta planta podría ser útil para tratar infecciones de la piel causadas por las cepas bacterianas patógenas. <sup>[17]</sup>

El polvo crudo suspendido en agua no tiene actividad antibacteriana in vitro contra *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Streptococcus Gram A* y *S. aureus*, incluso a concentraciones de 25 mg/ml de polvo crudo <sup>[13]</sup>.

Nakanishi et al. (1965) observaron la actividad antimicrobiana de extractos crudos de metanol acuoso de toda la planta contra *Bacillus subtilis* y *Proteus vulgaris*, aunque vieron que esta actividad era negativa para *E. coli*. Se descubrió entonces que los extractos de etanol de partes aéreas de *A. paniculata* son efectivos para inhibir el crecimiento de *E. coli* junto con otras especies gram positiva y negativa <sup>[13]</sup>

También para detectar la actividad antimicrobiana se aislaron el extracto acuoso, los andrografólidos y las proteínas de arabinogalactano de *A. paniculata*. Se observó que el extracto acuoso y las proteínas de arabinogalactano mostraban actividad antimicrobiana contra *Bacillus subtilis*, *Escheriachia Coli*, *Pseudomonas aeuginosa*, en cambio andrographoloide fue activo contra *B. subtilis*, y ambos contra *Candida albicans* <sup>[14]</sup>

Los hallazgos de estas investigaciones ofrecen evidencia científica para respaldar el uso medicinal de *A. paniculata* como medicina alternativa.

#### ✓ Efecto antipalúdico.

La malaria se contrae por la picadura del mosquito *Anopheles* hembra que tiene dentro de sus glándulas salivales la forma infectiva del *plasmodium* (el esporozoito).

Hay un estudio en el que se prueban los extractos metanólicos de *A. paniculata* y *Hedyotis corymbosa* in vitro en cepas de *Plasmodium falciparum* sensibles y resistentes a la cloroquina por su actividad antimalárica. Se estudian su actividad tanto a nivel individual como en combinación, y se compara su actividad con la curcumina. Tanto las cepas sensibles como las resistentes tratadas con *A. paniculata* y *H. corymbosa* mostraron crecimiento detenido, los valores de IC50 fueron de 7,2  $\mu\text{g} / \text{ml}$  para *A. paniculata* y 10,8  $\mu\text{g} / \text{ml}$  para *H. corymbosa*. La inhibición máxima del crecimiento (97% para cepas sensibles a cloroquina y 95% para resistentes) se obtuvo con *A. paniculata* a una concentración de 62.5 g/ml. Por lo tanto se confirma que ambos extractos ejercen una actividad inhibitoria permanente en la etapa del anillo del parásito, además de no presentar toxicidad. La actividad antipalúdica de ambas plantas se comparó con la curcumina, ya que esta planta comparte unas características muy similares con las dos anteriores. Se observó que aumentaba la actividad cuando ambos extractos se usaban en combinación, sin embargo se descubrió que la curcumina es un posible socio de combinación con las plantas nativas, ya que en ambas combinaciones el efecto se encontró sinérgico <sup>[18]</sup>.

Dua et al. (2004) estudiaron la actividad antipalúdica tanto in vitro como in vivo de cuatro xantonas aisladas de fracciones de raíces contra *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium berghei*. Solo 1,2-dihidroxi-6,8-dimetoxi-xantona in vitro poseía actividad antiplasmodial contra *P.falciparum* con un valor de CI50 de 4 µg/ml. In vivo este compuesto también tenía actividad antipalúdica en ratones con *P.berghei*, donde se produjo una disminución sustancial del 62% en la parasitemia después de tratar a los ratones con una dosis de 30 mg/kg <sup>[19]</sup>

La relevancia clínica de estos estudios no son concluyentes porque los resultados son obtenidos a altas concentraciones y no pueden ser clínicamente posible.

#### ✓ Efectos cardiovasculares.

Wang and Zhao en 1994 demostraron que los extractos de *A.paniculata* pueden prevenir la constricción de los vasos sanguíneos y aumentar el tiempo de coagulación de la sangre en los procedimientos pre y post-angioplastia. Los extractos acuosos y los componentes activos mostraron actividad antihipertensiva tanto en ratas hipertensas como en normotensas, mejorando la presión arterial en infartos de miocardio y también mostraron antiagregación plaquetaria en ensayos in vitro y ex vivo. <sup>[13]</sup>

Awang et al. (2012) mostraron que el extracto de diclorometano de *A. paniculata* reducía la presión de perfusión coronaria y la frecuencia cardíaca en hasta  $49.5 \pm 11.4$  latidos / min a una dosis de 3 mg. *A. paniculata* también disminuyó la constricción arterial causada por el colesterol alto en la dieta y por la lesión del revestimiento interno del vaso sanguíneo. Se informó que *A. paniculata* disminuyó el daño del músculo cardíaco cuando se administra a perros una hora después del desarrollo del infarto de miocardio. Después se aislaron en el extracto de diclorometano los compuestos activos responsables de la actividad cardiovascular, éstos eran cinco diterpenos. Dos de estos diterpenos (14-desoxi-11,12-dihidroandrografólido y 14-deoxyandrografólido) disminuían la presión arterial media y dilataban los anillos aórticos, además de mostrar un efecto hipotensor. También se observó que andrographolido tiene efectos mínimos en el corazón. <sup>[20]</sup>

A pesar de esto se necesitan muchos más estudios para conocer bien los mecanismos de acción de los componentes de *A. paniculata* y asegurarse de que se pueden usar para tratar enfermedades cardiovasculares, aunque prometen ser una alternativa favorable para la terapia cardiovascular.

#### ✓ Efecto hipoglucemiante.

La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal en los países desarrollados. En la práctica clínica se usan agentes como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina II y fármacos antihipertensivos. Pero a pesar de estos tratamientos muchos pacientes desarrollan nefropatía diabética, por lo que se está optando por medicamentos tradicionales <sup>[21]</sup>

Subramanian et al (2008) hicieron experimentos in vitro y sugirieron que la inhibición de la enzima alfa-glucosidasa y alfa-amilasa podría ser el mecanismo por el cual el extracto de etanol de *A. paniculata* y andrographolide producen efectos hipoglucémicos. Los estudios

in vivo demostraron que ambos compuestos reducían significativamente ( $p < 0,05$ ) el pico de glucosa en sangre cuando se administraba almidón y sacarosa oralmente <sup>[22]</sup>.

Se hicieron varios estudios en ratas diabéticas y normales. La andrographolida a una dosis de 50 mg/Kg disminuía el nivel de glucosa en sangre y se estimulaba la translocación de GLUT 4 y mejoraba el islote de la rata diabética. El 14-desoxi-11,12-dihidroandrografólido también mostró reducir los niveles de glucosa <sup>[13]</sup>.

Se demostró que el extracto etanólico de *A.paniculata* a una dosis de 400mg /kg de peso corporal dos veces al día durante dos semanas a ratas diabéticas producía una reducción del 49,8% en los niveles de triglicéridos en suero en ayunas, esto fue mayor que la disminución del 27,7% que se logró con 500 mg /kg de peso dos veces al día durante 14 días <sup>[23]</sup>

El extracto de agua podría ser más adecuado para estudios posteriores porque no afecta a los niveles de glucosa en sangre en ayunas de animales no diabéticos. La identificación de los componentes reductores de la glucosa en sangre tanto en extractos de agua como de etanol puede ser valiosa <sup>[23]</sup>.

Ambos extractos inhibían las actividades de las enzimas por lo que sería un posible mecanismo para reducir la glucosa. A pesar de esto, esta actividad requiere más exploración.

La evidencia de los **estudios clínicos** sugiere que el andrographolido reduce los síntomas del VIH, las infecciones no complicadas del tracto respiratorio superior, incluida la sinusitis y el resfriado común, y la artritis reumatoide.

- **Disentería.** La disentería es una inflamación de la membrana mucosa y las glándulas del intestino grueso, que produce diarrea dolorosa. Se caracteriza por la frecuencia de heces con moco y sangre y puede conducir a una diarrea sanguinolenta. La causa más común es la toma de alimentos y agua contaminados. La infección la produce una enterobacteria del género *Shigella* (disentería bacilar) y cuando es causada por una ameba se llama disentería amebiana <sup>[24]</sup>

Se ha visto en varios estudios que las tabletas de extracto de etanol de *A.paniculata* curaron el 88,3% de la disentería bacilar aguda y el 91,3% de los casos de gastroenteritis aguda. También se observó que la toma de andrografólidos cura el 91% de disentería bacilar aguda, y tuvo la misma tasa de curación con un tableta compuesta por andrographolido y neoandrographolido (7:3). Esto era más alto que las tasas de curación obtenidas con furazolidona o cloranfenicol. El jugo de hojas frescas de *A.paniculata* (contiene generalmente andrographolido) se usa como remedio casero para el dolor cólico, pérdida de apetito, heces irregulares y diarrea. <sup>[23]</sup>

- **Efecto anti-VIH.** En un ensayo clínico de fase I realizado en 13 pacientes con VIH y 5 voluntarios sanos VIH negativos, se observó un aumento en el nivel de linfocitos CD4+ pero sin cambios en los niveles medios de ARN de VIH en plasma. Se les administró andrographolido a esos sujetos comenzando con una dosis de 5 mg/kg de peso durante tres semanas, después se aumentó a 10 mg/kg y por último a 20 mg/kg de peso corporal durante las tres últimas semanas. Al hacer el recuento de linfocitos CD4+ se pasó de 405 células/mm<sup>3</sup> a 501 células/mm<sup>3</sup> en pacientes con VIH. <sup>[23][21]</sup>

Los hallazgos generales de los efectos de andrographolide contra diferentes virus indican que este compuesto sería eficaz para la prevención y tratamiento de enfermedades virales.

- **Efectos sobre las infecciones del tracto respiratorio superior (URTI).** En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 158 pacientes con URTI sin complicaciones, Caceres et al. (1999) observaron que el extracto de *A.paniculata* (60 mg de andrographolide/día) o placebo administrado durante 5 días reducía la intensidad de los síntomas del resfriado (cansancio, insomnio, dolor de garganta y secreción nasal) a partir del segundo día. En el cuarto día hubo grandes mejoras en todos los síntomas. Aunque parece que hay diferencias en función del tipo de preparación utilizada. Las píldoras (polvo de toda la planta con agua) y las tabletas (extracto agua de la planta) eran efectivas en un 88% y 61% respectivamente. *A.paniculata* podría ser un tratamiento prometedor para aliviar los síntomas del resfriado común, además se asocia con pocos efectos adversos por lo que es una planta digna de consideración para futuras investigaciones <sup>[25]</sup>

#### 6.1.4 Toxicidad

Los estudios clínicos sobre la toxicidad de los extractos de partes de plantas y otros fitoquímicos puros aislados de esta planta son importantes para garantizar su seguridad y poder escogerlos como fuente de medicina moderna.

Generalmente, se ha demostrado en varios estudios, así como en ensayos in vitro y ensayos clínicos, que los usos de *Andrographis paniculata* como medicamento son seguros. Puede causar émesis, debido a la amargura extrema de la planta. También se observan algunos efectos adversos, como reacción alérgica, inestabilidad gástrica, fatiga, dolor de cabeza, pérdida de apetito, linfadenopatía, diarrea, sabor metálico y náuseas. <sup>[13]</sup>

La DL50 del extracto de alcohol, obtenida por maceración en frío, es de 1,8 g / kg y la DL50 de andrografólido en ratones machos por vía intraperitoneal es de 11,46 g / kg. Es conveniente que tanto hombres y mujeres eviten esta planta durante la concepción deseada y durante el embarazo, ya que no hay información definitiva sobre *A. paniculata* en estas situaciones. <sup>[23]</sup>

## 6.2 *Myristica fragrans*



Figura 6. Árbol *Myristica fragrans*

TAXONOMÍA	
REINO	Plantae
DIVISION	Magnoliophyta
CLASE	Magnoliopsida
ORDEN	Magnoliales
FAMILIA	Myristicaceae
GÉNERO	<i>Myristica</i>
ESPECIE	<i>Myristica fragrans</i>

Figura 7. Taxonomía de *M. fragrans* <sup>[26]</sup>

### 6.2.1 Características <sup>[27] [28]</sup>

Es un árbol dioico de hasta 20 m de altura (*figura 6*), que crece en áreas tropicales, perteneciente a la familia Myristicaceae. El árbol productor de la droga es originario de las islas Molucas. Fue importado a Europa por los árabes en el siglo XII. En la actualidad se cultiva en Indonesia y algunas islas del Caribe. Tiene hojas perennes y los frutos son drupas.

La droga está formada por las semillas desprovistas de tegumento, son conocidas como “nuez moscada” tiene un pericarpio grueso de masa muy consistente (*figura 8*), y tradicionalmente se usaban como especia y aromatizante pero además tienen propiedades terapéuticas. Tiene un olor aromático característico y un sabor picante. El arilo carnoso se conoce como “macis”.



Figura 8. Fruto de *M. fragrans*

En occidente, se emplea fundamentalmente en alimentación como aromatizante y saborizante pero la medicina China y ayurvédica la usan como estimulante aromático, estomático, carminativo y digestivo.

#### Preparaciones: <sup>[29]</sup>

- polvo desde 0,3 a 1 g por dosis, máximo 6g al día
- macis: 0,3 g por dosis, máximo 3g diario
- extracto fluido entre 10 y 30 gotas

### 6.2.2 Fitoquímica <sup>[27]</sup> <sup>[29]</sup>

○ La nuez moscada está formada por almidón, mucílagos, lípidos (30-40%) que reciben el nombre de “manteca de nuez moscada” (con trimiristina y ácido mirístico), es extraída por presión de las semillas reblandecidas. El principio activo es el **aceite esencial** entre un 5-15%, principalmente hidrocarburos monoterpénicos (canfeno, sabineno, pinenos) y en menos medida derivados del fenilpropano (miristicina, eugenol, safrol). Está recogido en una monografía en la Real Farmacopea Española, que lo define como el “obtenido por arrastre en corriente de vapor de agua de las semillas, secas y trituradas de *Myristica fragrans* Houtt”. Los aceites principales son:

- alfa-pineno 15-28%
- beta-pineno 13-18%
- sabineno 14-29%
- car-3- eno 0,5-2,0%
- limoneno 2-7%
- gamma-terpineno 2,0-6,0%
- terpinen-4-ol 2,0-6,0%
- safrol < 2,5%
- **miristicina** 5,0-12,0% (figura 9)

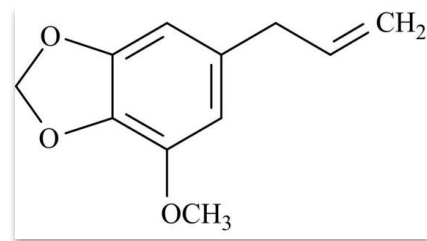


Figura 9. Estructura química miristicina

○ Macis también contiene aceite esencial pero varía en función de diversos factores como el origen geográfico, almacenamiento,... Presenta también compuestos fenólicos, lignanos (**macelignano**) (figura 10) y neolignanos.

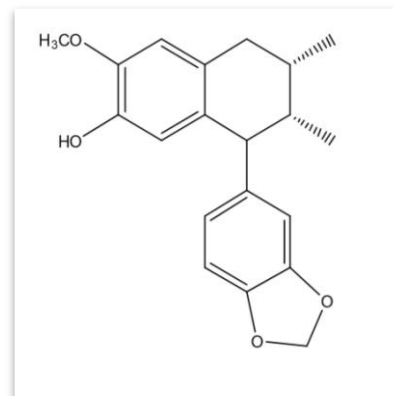


Figura 10. Estructura química del macelignano

### 6.2.3 Actividad farmacológica

Tradicionalmente esta droga se ha usado en el tratamiento del reumatismo, calambres de estómago, cólera, náuseas, diarrea, flatulencia, psicosis, ansiedad, además como afrodisíaco y abortivo. La parte más importante de la planta que tiene actividad farmacológica es la semilla, es decir, la nuez moscada. <sup>[27]</sup>

Se han hecho estudios in vitro e in vivo donde se ha demostrado la actividad antiinflamatoria, antibacteriana y antifúngica, actividad hepatoprotectora, hipolipemiente y antiagregante plaquetario. <sup>[27]</sup>

### ✓ Actividad antimicrobiana.

El aceite esencial de nuez moscada mostró una inhibición del crecimiento de *Yersinia enterocolitica* y *Listeria monocytogenes*.<sup>[30]</sup>

Takikawa et al. en 2002 demostraron la actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli* O157, donde se incubaron unas cepas con extracto de especias a concentraciones de 0,01% y 0,1%, se observó una diferencia entre *E.coli* O157 y *E.coli* no patógenas. Las cepas O157 son más sensibles al beta-pineno que las cepas no patógenas.<sup>[30]</sup>

La actividad gastroprotectora se investigó mediante la determinación del pH gástrico, la acidez libre, el índice de úlcera y el examen histopatológico del estómago. La úlcera péptica puede estar causada por *H.pylori*, por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y por factores ambientales y estilos de vida. El propósito de este estudio era investigar el efecto protector de *M.fragrans* en la úlcera gástrica inducida por etanol. Se realizó en ratas divididas en cuatro grupos: control negativo (2 ml de agua destilada una vez al día), control positivo (etanol 90% solo una vez al día), control de drogas estándar (sucralfato una vez al día) y ratas tratadas con extracto de *Myristica fragrans*, todas ellas eran tratadas durante 15 días y se les inducía etanol absoluto. Se observó que *M.fragrans* reducía las lesiones gástricas en casi un 42 % en el modelo de úlcera inducida por etanol a 200 mg/kg. El examen histopatológico parecía similar en los dos grupos de control de drogas, en ambos había pocas células inflamatorias infiltradas. El pH del contenido gástrico de las ratas del extracto tratado aumentó en comparación con el grupo control positivo (figura 11). Además se mejoró el índice en las ratas tratadas con extracto y la acidez total disminuyó en comparación con el grupo control. Se observó que el extracto etanólico de *Myristica fragrans* mejoraba la úlcera péptica por las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que tienen los flavonoides presentes. Pero se necesitan más estudios para examinar la eficacia gastroprotectora de esta planta en la clínica.<sup>[31]</sup>

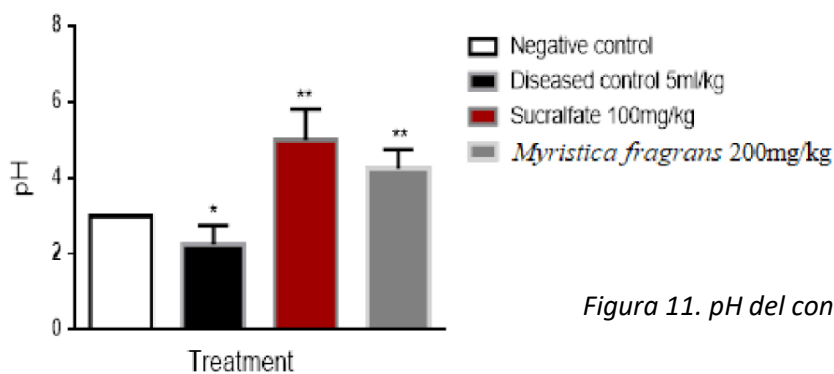


Figura 11. pH del contenido gástrico de ratas<sup>[31]</sup>

También *M.fragrans* es utilizada para la diarrea si el agente etiológico es el Rotavirus. Goncalves et al. en 2005 descubrieron que los extractos de semillas de *M.fragrans* inhibían el rotavirus en humanos a una concentración de 160 µg / ml.<sup>[30]</sup>

Además tiene actividad antibacteriana y antifúngica., ya que es capaz de evitar la formación del biofilm en la cavidad bucal, por lo que podría evitar la cariogénesis. Se ha observado que es sensible a *Streptococcus mutans* por eso está relacionada con la actividad anticariogénica.<sup>[27]</sup>

✓ **Actividad hipolipemiente e hipocolesterolemica.**

El extracto etanólico de *M. fragrans* reduce los niveles de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos, además muestra un efecto antiagregante plaquetario en conejos, ausencia de toxicidad y efectos adversos en parámetros hematológicos y bioquímicos.<sup>[27]</sup>

Sharma et al. (1995) informaron que administrar a conejos hipercolesterolemicos extracto de nuez moscada en una dosis de 500 mg/kg día disminuía el colesterol sérico y el colesterol LDL en un 69,1 y 76,3 % respectivamente, también redujo la relación colesterol/fosfolípidos en un 31,2%. Previene la acumulación de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos en el hígado, corazón y la aorta; además disuelve las placas de ateroma de la aorta en un 70,9-76.5%<sup>[30]</sup>

Gracias a todos estos estudios se ha visto que la nuez moscada tiene efectos hipolipidémicos por lo que es un tratamiento prometedor y por tanto puede recomendarse para ensayos clínicos.

✓ **Actividad antidepresiva.**

Dhingra y Sharma en 2006 usaron dos pruebas en ratones para demostrar la actividad antidepresiva del extracto hexanoico de semillas de *M. fragrans*. Una de ellas fue la prueba de natación forzada (FST) que consiste en detectar sustancias antidepresivas, para ello se mete a los roedores en un tanque de agua. Al principio el animal realizará conductas vigorosas (activas) y poco a poco se irán produciendo las conductas pasivas hasta la inmovilidad; la otra prueba es el test de suspensión de la cola (TST), en la cual se coge al roedor por la cola, este intentará escapar y después de varios intentos fallidos experimentará desesperación y se quedará inmóvil. Se relaciona la inmovilidad con el estado depresivo del sujeto.

Estas pruebas se hicieron en tres niveles de dosis 5, 10 y 20 mg / kg de peso corporal. Resultó que la dosis de 10 mg / kg era más potente, ya que disminuía el periodo de inmovilidad en comparación con el control. Además, se observó que ésta dosis del extracto tenía una potencia similar a la imipramina (15 mg / kg) y la fluoxetina (20 mg / kg).<sup>[32]</sup>

Por lo tanto, el extracto de *M. fragrans* provoca un efecto antidepresivo en ratones. El efecto antidepresivo del extracto parece estar mediado por la interacción con los sistemas adrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico.

Dado que *Myristica fragrans* mostró un efecto equivalente al de imipramina, podemos clasificarlo como poseedor de actividad antidepresiva potencialmente significativa, por lo que es un candidato para aislar nuevas sustancias y ser útil en la clínica.<sup>[27]</sup>

✓ **Actividad afrodisiaca.**

En la medicina Unami, *M. fragrans* (nuez moscada) es eficaz en el tratamiento de los trastornos sexuales masculinos.<sup>[30]</sup>

En un estudio Tajuddin et al. (2005) demostraron que la administración oral de extracto etanólico al 50% de nuez moscada de una dosis diaria de 500mg/kg de peso corporal produce una aumento de la actividad sexual de ratas machos normales, no se observó ningún efecto adverso.<sup>[33]</sup>



Por lo tanto, el presente estudio proporciona una evidencia científica para el uso de nuez moscada con actividad afrodisiaca, aumentando la libido y la potencia.

✓ **Citotoxicidad.**

Los compuestos causantes de la toxicidad parecen ser la miriscina, elamicina o el safrol, ya que estos componentes se metabolizan en derivados similares a la anfetamina con efectos alucinógenos<sup>[27]</sup>. En 2005 Lee et al. llevaron a cabo estudios donde observaron que la miristicina induce citotoxicidad en las células SK-N-SH de neuroblastoma humano por mecanismo apoptótico (se produjo la acumulación de citocromo C y se activó la caspasa 3). Se producía una disminución dependiente de dosis en la viabilidad celular a una concentración de miristicina mayor o igual a 0,5 mM en las cel. SK-N-SH.<sup>[34]</sup>

Por lo tanto se ve que la planta tiene una prometedora actividad anticancerígena en la clínica, pero se necesitan más experimentos.

✓ **Actividad hepatoprotectora.**

Estudios realizados por Morita et al. en 2003 demostraron que la nuez moscada ejerce una actividad hepatoprotectora muy potente. Para ello se realizó un ensayo en ratas tratadas con lipopolisacárido (LPS) y d-galactosamina (D-GalN). Se observó que la miristicina era la responsable de esta actividad, debido a que reducía en ratones los valores plasmáticos de TNF-alfa (liberado por macrófagos) y la fragmentación del ADN hepático. Por lo tanto se demostró que *M.fragrans* tiene efectos protectores sobre la mejora inducida por LPS/D-Gal de las actividades de ALT y AST.<sup>[35]</sup>

✓ **Actividad para mejorar la memoria.**

Se ha comprobado, en neuronas y células de la microglía, que el macelignano posee propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras que son beneficiosas para prevenir alguna alteración de la memoria.<sup>[27]</sup>

En 2004 Parle et al. investigaron el efecto de la nuez moscada en las capacidades de aprendizaje y el nivel de memoria en ratones. Demostraron que el extracto hexanoico a dosis más bajas de 5 mg/kg durante 3 días mejoraba el nivel de aprendizaje y memoria.<sup>[30]</sup>

✓ **Efectos clínicos.**

En humanos, la intoxicación por nuez moscada es parecida a la intoxicación debido a la ingesta de grandes cantidades de agentes anticolinérgicos (sudoración, delirio,...). El estado mental está alterado (alucinaciones, confusión). Los síntomas clínicos dependen de la dosis tomada y del tiempo transcurrido después de tomar la toxina.<sup>[30]</sup>

La Comisión E informa de los riesgos al consumir nuez moscada. Con 5 g de nuez moscada se puede producir desde una alteración leve de la consciencia a intensas alucinaciones. La ingestión de 9 cucharillas de polvo/día, puede producir efectos atropínicos y dosis muy elevadas de nuez moscada pueden provocar abortos. Por tanto, es importante no emplear dosis elevadas ni de forma continuada ya que podría provocar toxicidad.<sup>[36]</sup>

Los **ensayos clínicos** que se han llevado a cabo con *Myristica fragrans* son pocos, por lo que se ha hecho una búsqueda muy exhaustiva.

- Un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego examinó la eficacia clínica del extracto de la nuez moscada tópica en pacientes con neuropatía diabética dolorosa. El estudio constaba de 74 pacientes (mujeres y hombres entre 30 y 85 años) con esta neuropatía, estos recibieron el tratamiento tópico del extracto de nuez moscada, aceite de macis, aceite de nuez moscada, aceite de coco, salicilato de metilo, mentol o placebo. Transcurridas 4 semanas de tratamiento, los pacientes mostraron una significativa mejora del dolor, del estado de ánimo y de las funciones diarias. Pero no hubo efectos en los grupos tratados con nuez moscada y placebo. Es difícil sacar conclusiones porque este estudio presenta un tamaño de la muestra pequeño y tiene corta duración, además puede haber incumplimiento por parte del paciente y el uso de preparaciones de nuez moscada no estandarizado son limitadas que impiden evaluar adecuadamente el papel terapéutico de la nuez moscada en el dolor. <sup>[28]</sup>
- Un ensayo abierto, no controlado, que examinó el efecto de la administración de un producto a base de nuez moscada llamado Revivin (contenía una mezcla de varios extractos de plantas, además de moléculas de carbohidratos), y se usa para mejorar el rendimiento, mejorar el apetito y reducir la fatiga. Para ello se seleccionaron 251 pacientes (hombre y mujeres con un promedio de edad de 44 años), a los cuales se les administró una cápsula diaria durante 4 semanas. Los resultados se evaluaron mediante un cuestionario. Los pacientes informaron de la mejoría en el estado de ánimo, insomnio y debilidad, y no se informó de efectos adversos. Dado que este estudio usó un producto donde la nuez moscada constituía solo un componente de la mezcla, el efecto clínico no puede aislarse. <sup>[28]</sup>

## 7 Conclusiones

Tras el análisis realizado en las dos plantas seleccionadas observamos que ambas tienen innumerables actividades pero que se necesitan más ensayos clínicos que avalen su seguridad y eficacia.

*Andrographis paniculata* ha mostrado gran interés farmacéutico y medicinal sobre todo por su principal componente, el andrografólido. También presenta otros diterpenos como 14-desoxiandrographolido, además de flavonoides y xantonas. Gracias a estos componentes tiene grandes actividades farmacológicas como antioxidante, antimicrobiana y parasitaria, hepatoprotectora, antihiper glucémicas sin embargo todavía necesitan más investigaciones. La evidencia de los estudios clínicos sugiere que esta planta reduce los síntomas del VIH, las infecciones del tracto respiratorio superior no complicadas y la disentería. Por todo esto *Andrographis paniculata* resulta ser interesante para el descubrimiento de futuros fármacos.

*Myristica fragrans*, está constituida por sus semillas (nuez moscada) y por el macis, estos son los encargados de su actividad farmacológica. La planta es utilizada fundamentalmente en alimentación, hace que sus cualidades saborizantes y aromatizantes provoquen un efecto beneficioso como digestivo y antimicrobiano. Los estudios anteriores han mostrado que no debe emplearse a dosis elevadas ni de forma continuada ya que podría originar toxicidad y

efectos adversos debido a que la miristicina (componente principal) se transforma en el organismo en derivados parecidos a las anfetaminas, por lo que genera ansiedad, alucinaciones visuales, agitación o convulsiones.

Sería conveniente incluirlas en las principales farmacopeas y desarrollar extractos estandarizados para llevar a cabo estudios clínicos mejores.

En la actualidad, este sistema ayurvédico está cobrando mucha importancia ya que se busca una medicina alternativa para curar dolencias a las que el sistema moderno no tiene respuestas. Debido a este auge el farmacéutico juega un papel muy importante ofreciendo a la población un consejo adaptado a cada necesidad individual. La farmacia es el sitio de dispensación más seguro de preparados y medicamentos de plantas medicinales.

Cuando converjan ayurveda, medicina moderna y ciencia formarán un motor que impulsará a terapias nuevas, que sean más seguras, más baratas y efectivas.

## 8 Bibliografía

1. Junge, Patricia. La medicina ayurveda en india contemporánea: conservando la identidad en un mundo transcultural. *Scripta Ethnologica*, 2012; 34: 69-88. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=14828711004>
2. Vasant Lad. Ayurveda: la ciencia de curarse a uno mismo. India: Pax mexico, 2003. Obtenido de: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=gkYWnMiBSikC&oi=fnd&pg=PA13&dq=ayurveda+la+ciencia+de+curarse+a+uno+mismo&ots=OdHlrj1OZ0&sig=1Kyw5M1YJVki4TYoETO COSJfSsY#v=onepage&q=ayurveda%20la%20ciencia%20de%20curarse%20a%20uno%20mismo&f=false>
3. Verma Vinod. Ayurveda la salud perfecta. Barcelona: Ed.Robin Book, New age, 1993. Obtenido de: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=Zdpcwf3UQ8YC&oi=fnd&pg=PA7&dq=ayurveda+la+salud+perfecta&ots=Z9WoHXD9Bi&sig=7A4dDCEFWjg7tSU3SXxbdpDVEZY#v=onepage&q=ayurveda%20la%20salud%20perfecta&f=false>
4. Moreno Leguizamón, Carlos J. Salud-Enfermedad y cuerpo-mente en la medicina ayurvédica de la India y en la biomedicina contemporánea. *Antípoda*, 2016; 3, 91-121
5. Pandey MM, Rastogi S y Rawat AK. Indian herbal drug for general healthcare: An overview. *Int J Alternat Med*, 2008; 6. 1-10.
6. Kumar Syal , Dobos Gustav J. and Rampp Thomas.(2017).The Significance of Ayurvedic Medicinal Plants. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*,2017; 22(3): 494-501 DOI: 10.1177/2156587216671392
7. Ciarlotti, Fabian J. y Golberg, Hugo. Ayurveda y plantas medicinales. (2015). Argentina: ediciones LEA S.A. disponible en: [https://books.google.es/books?id=NeBqCwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Ayurveda+y+plantas+medicinales&hl=es&sa=X&ved=2ahUKewjTufaK\\_qfqAhWaBWMBHfu0A8sQ6AEw AHoECAUQA#v=onepage&q=Ayurveda%20y%20plantas%20medicinales&f=false](https://books.google.es/books?id=NeBqCwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Ayurveda+y+plantas+medicinales&hl=es&sa=X&ved=2ahUKewjTufaK_qfqAhWaBWMBHfu0A8sQ6AEw AHoECAUQA#v=onepage&q=Ayurveda%20y%20plantas%20medicinales&f=false)

8. Velazquez Roxana. Beneficios del Auyurveda, como Medicina Alternativa en Salud [en línea]. Trabajo Final de Investigación. Instituto Universitario Fundación H.A Barceló, Buenos Aires, 2015. [consultado 15 de abril 2020]. Disponible en web: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/07/1007528/beneficios-del-ayurveda-como-medicina-alternativa-en-salud.pdf>
9. Vyas, Kiran. El bienestar a través del ayurveda. Barcelona. RBA libros S.A, 2019. Obtenido de: <https://books.google.es/books?id=Y0DODwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=EL+BIEN+ESTAR+A+TRAVES+DEL+AYURVEDA&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiP--j7s4fqAhVYA2MBHXblAB4Q6AEIjzAA#v=onepage&q=EL%20BIENESTAR%20A%20TRAVES%20DEL%20AYURVEDA&f=false>
10. Mukherjee Pulok K. and Wahile Atu. Integrated approaches towards drugs development from Ayurveda and other Indian system of medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 2006; 103 (1); 25-35. DOI: 10.1016/j.jep.2005.09.024
11. Jacome Roca, Alfredo. Historia de los medicamentos. Academia Nacional de medicina, 2003; Parte 1(4): 34-36
12. Pla LLoenç (16 de abril de 2020). La Farmacopea Ayurveda. Enciclopedia de las Plantas medicinales de la India. Tarragona. Ayurveda Tarragona. Recuperado de: <https://ayurveda.cat/es/plantas-medicinales-india-farmacopea-ayurveda/>
13. Hossain Md. Sanower, Urbi Zannat, Sule Abubakar, and. Hafizur Rahman K.M. *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees: A Review of Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology. *The Scientific World Journal*, 2014; 28 pages. Recuperado de : <https://doi.org/10.1155/2014/274905>
14. Okhuarobo Agbonlahor , Ehizogie Falodun Joyce, Erharuyi Osayemwenre, Imieje Vincent , Falodun Abiodun and Langer Peter. Harnessing the medicinal properties of *Andrographis paniculata* for diseases and beyond: a review of its phytochemistry and pharmacology. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2014; 4 (3):213-222. doi: 10.1016/S2222-1808(14)60509-0
15. Jarukamjorn Kanokwan and Nemoto Nobuo. Pharmacological. Aspects of *Andrographis paniculata* on Health and Its Major Diterpenoid Constituent Andrographolide. *Journal of Health Science*, 2008; 54(4) 370–381.
16. European Medicines Agency (EMA) [15 de enero de 2013] Assessment report on *Andrographis paniculata* Nees, folium [consultado 10 de abril de 2020]. Recuperado de: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-andrographis-paniculata-nees-folium-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-andrographis-paniculata-nees-folium-first-version_en.pdf)
17. Sule Abubakar, Ahmed Qamar U. , Samah Othman A. and Omar Muhammad N. Bacteriostatic and bactericidal activities of *Andrographis paniculata* extracts on skin disease causing pathogenic bacteria. *Journal of Medicinal Plants*, 2011; 5 (1): 7-14.
18. Mishra Kirti, Dash Aditya P, Swain Bijay K, and Dey Narsingha. Anti-malarial activities of *Andrographis paniculata* and *Hedyotis corymbosa* extracts and their combination with curcumin. *Malaria Journal*, 2009; 8: 26. Recuperado de: 10.1186/1475-2875-8-26
19. V. K. Dua, V. P. Ojha, R. Roy et al. "Anti-malarial activity of some xanthenes isolated from the roots of *Andrographis paniculata*," *Journal of Ethnopharmacology*, 2004; vol. 95, no. 2-3, pp. 247–251.
20. K. Awang, N. H. Abdullah, A. H. Hadi, and Y. S. Fong. "Cardiovascular activity of labdane diterpenes from *Andrographis paniculata* in isolated rat hearts," *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012; vol. 2012, 5 pages.

21. Jayakumar Thanasekaran, Hsieh Cheng-Ying, Lee Jie-Jen and Sheu Joen-Rong. Experimental and Clinical Pharmacology of *Andrographis paniculata* and Its Major Bioactive Phytoconstituent Andrographolide. *Hindawi Publishing Corporation.*, 2013; 16 pages. Recuperado de: <https://doi.org/10.1155/2013/846740>
22. R. Subramanian, M. Z. Asmawi, and A. Sadikun. "In vitro  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide," *Acta Biochimica Polonica*, 2008; vol. 55, no. 2, pp. 391–398
23. Akbar Shahid. *Andrographis paniculata*: A Review of Pharmacological Activities and Clinical Effects. *Altern Med Rev*, 2011; 16 (1): 66-77
24. Raju Vatsavaya S and Reddy K N. Ethnomedicine for dysentery and diarrhoea from Khammam district of Andhra Pradesh. *Indian Journal of Traditional*, 2005; 4(4) 443-447.
25. Thompson Coon Joanna and Ernst Edzard. *Andrographis paniculata* in the Treatment of Upper Respiratory Tract Infections: A Systematic Review of Safety and Efficacy. *Planta medica*, 2004; 70(4): 293-298. Recuperado de: [10.1055/s-2004-818938](https://doi.org/10.1055/s-2004-818938)
26. Global Biodiversity Information Facility (GBIF). *Myristica fragrans* Houtt. *Nat. hist.* 2(3):333. 1774. Disponible en: <https://www.gbif.org/es/species/5406817>
27. Base de Datos de Información Sanitaria (Botplus) [25 de noviembre de 2009] Nuez moscada, especia y planta medicinal [consultado 20 de abril de 2020]. Recuperado de : <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2009/11/25/41204.pdf>
28. Abourashed Ehab A. and El-Alfy Abir T. Chemical diversity and pharmacological significance of the secondary metabolites of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.). *Phytochem Rev*, 2016; 15:1035–1056 DOI 10.1007/s11101-016-9469-x
29. Herráiz, EM y Del Villar Ruiz de la Torre, JA .Guía de plantas medicinales del Magreb. Nuez moscada y macis. *Cuaderno de la Fundación Dr. Antoni Esteve*, 2010; Nº18:69-72.
30. Jaiswal Preetee, Kumar Pradeep , Singh Vinay K, Singh Dinesh K. Biological Effects of *Myristica fragrans*. *Annual Review of Biomedical Sciences*, 2009; 11:21-29. doi: <http://dx.doi.org/10.5016/1806-8774.2009v11p21>
31. Arransa Sattar, Abdullah abdo, Mushtaq Muhammad N. Evaluation of Gastro-protective Activity of *Myristica fragrans* on Ethanol-induced Ulcer in Albino Rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2019; 91 (2). recuperado de: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920181044>
32. Dhingra D, Sharma A. Antidepressant-like activity of n-hexane extract of nutmeg (*Myristica fragrans*) seeds in mice. *J Med Food* 2006;9:84-9
33. Tajuddin, Ahmad Shamshad, Latif Abdul, Ahmad Qasmi Lqbal and Yusuf Amin Kunwar Mohammad. An experimental study of sexual function improving effect of *Myristica fragrans* Houtt. (nutmeg). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2005; 5:16. Doi: 10.1186/1472- 6882-5-16
34. Lee BK, Kim JH, Jung JW, Choi JW, Han ES, Lee SH, Ko KH, Ryu JH. Myristicin-induced neurotoxicity in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Toxicol Lett* 2005;157:49-56
35. Morita T, Jinno K, Kawagishi H, Arimoto Y, Suganuma H, Inakuma T, Sugiyama K. Hepatoprotective effect of myristicin from nutmeg (*Myristica fragrans*) on lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced liver injury. *J Agric Food Chem* 2003;51:1560-5
36. Base de Datos de Información Sanitaria (Botplus) [22 de abril de 2003] Nuez moscada. [consultado 25 de abril de 2020]. Recuperado de: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2003/4/22/15419.pdf>