



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Etnofarmacología de plantas en
Ayurveda**

Autora: Zahira Rebollo Delgado

Fecha: Junio 2019

Tutor: Pradeep Kumar Divakar

Resumen

Ayurveda es uno de los sistemas medicinales tradicionales más antiguos y uno de los más practicados en la India. En los textos médicos ayurvédicos, algunos anteriores a la época cristiana, se describen numerosos remedios a base de plantas que pueden ser una fuente interesante de información en la bioprospección de nuevos fármacos. El presente trabajo, concebido como una revisión bibliográfica, describe la importancia y los principales usos que se le han dado a las plantas en Ayurveda. También hemos estudiado el valor etnofarmacológico y potenciales aplicaciones de dos de las especies más apreciadas en Ayurveda: *Withania somnifera* L Dunal, o ashwagandha, y *Bacopa monnieri* L Pennel, brahmi. *Withania somnifera*, usada tradicionalmente como antiinflamatoria y en diversos trastornos nerviosos, ha demostrado tener potencial como inmunomoduladora y coadyuvante en la prevención del avance de la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, *Bacopa monnieri*, tradicionalmente usado como potenciador cognitivo y en diferentes desórdenes psiquiátricos, muestra un interesante potencial en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad o TDAH.

Palabras clave: Ayurveda, ashwagandha, *Withania somnifera*, brahmi, *Bacopa monnieri*, rasayana, adaptógeno, nootrópico, fitoterapia, etnofarmacología

Abstract

Ayurveda is one of the oldest traditional medical systems and one of the most practiced in India. In the ayurvedic medical texts, some of them dated on the pre christian age, several plant-based remedies are described, which can be an interesting source of information in the bioprospection of new drugs. The current study, conceived as a bibliographical revision, describes the importance and main uses given to plants in Ayurveda. We also studied the ethnopharmacological value and potential applications of two of the most appreciated species in Ayurveda: *Withania somnifera* L Dunal, or ashwagandha, and *Bacopa monnieri* L Pennel, brahmi. *Withania somnifera*, traditionally used as antiinflammatory and several nervous disorders, showed potential as immunomodulator and adjuvant in the prevention of progression of Alzheimer disease. In the other hand, *Bacopa monnieri*, traditionally used as a cognitive enhancer and in different psychiatric disorders, shows an interesting potential in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Keywords: Ayurveda, ashwagandha, *Withania somnifera*, brahmi, *Bacopa monnieri*, rasayana, adaptogen, nootropic, phytoteraphy, ethnopharmacology

1. Introducción y antecedentes

Āyurveda (आयुर्वेद, sánscrito) es considerado uno de los sistemas tradicionales de la medicina más antiguos. Significa literalmente, la “ciencia de la vida” en sánscrito. Sus principios y técnicas comienzan a ser mencionados en el Rig-Veda, el más antiguo y conocido de los vedas o libros sagrados del hinduismo, compuesto entre los años 2000-1000 a.C. . En sus textos y manuales tradicionales posteriores, escritos en sánscrito, se describen técnicas relacionadas con la medicina, herboristería, taxología, anatomía, cirugía o alquimia, en forma de himnos o poemas religiosos para ser más fácilmente recordados por sus practicantes. Los dos textos más importantes de la literatura clásica Ayurveda, y en los que se basan todos sus practicantes son *Suśruta-saṃhitā* y *Caraka-saṃhitā* (saṃhitā= enciclopedia o lexicon), atribuidos a los médicos indios Susruta y Charaka y datados de la época precristiana. Ambos dan importancia a la alimentación, el estilo de vida, y el manejo de la enfermedad y el medicamento, para la mejora de la salud y la prevención de enfermedades a través de estilos de vida saludables.

El sistema Ayurveda se considera no sólo un sistema medicinal, sino una forma de vida que aboga por el manejo holístico de la salud y la enfermedad. Cuenta con conceptos y teorías únicas acerca del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. La patogenia es diagnosticada y tratada, pero descrita únicamente como causa secundaria de la enfermedad; la causa primaria es el desequilibrio entre los tres fluidos principales, llamados dosas (*Tridosha*). Este desequilibrio en los dosas puede estar causado por una mala alimentación, hábitos psicológicos o cambios estacionales. Por lo tanto, los tratamientos siempre van acompañados de recomendaciones y rutinas saludables. Algunos de estos términos, describen cualidades o conceptos únicos que posteriormente se han desarrollado en la medicina moderna. Dependiendo de factores como la complejidad, enfermedades más frecuentes, tipo de digestión o patrón de sueño, cada persona tendrá un dosha predominante, por lo que dosha también puede ser interpretado como biotipo o fenotipo. También se describen en los textos tradicionales la importancia de la sincronía y armonización entre los ritmos biológicos y los naturales (solares, estaciones del año), que a día de hoy conocemos como cronobiología o cronofarmacología.

A pesar de ser un sistema estructurado y de larga tradición, la historia contemporánea de la Ayurveda ha estado marcada por la política dentro y fuera de la India. Durante la época del colonialismo británico (1858-1947), el auge del pensamiento racional en Europa y de los modelos científicos observacionales supuso un conflicto entre los médicos británicos y los tradicionales ayurvédicos, debido a la pérdida de prestigio y reticencia al cambio de estos últimos. No obstante, a principios del siglo XX se empiezan a crear las primeras universidades en la India que integran medicina tradicional y moderna, como la Universidad y Hospital Ashtanga Ayurveda de Calcuta, fundada por Jamini Bhushan Ray en 1916 o la J.B.Roy State Ayurvedic Medical College And Hospital, inaugurada por Mahatma Gandhi 9 años más tarde. (Leslie 1977)

En 1995 se crea un nuevo departamento gubernamental, el Departamento de Sistemas Indios de Medicina y Homeopatía (ISM&H), que en 2003 es renombrado como Departamento de Ayurveda, Yoga y Naturopatía, Unani, Siddha y Homeopatía (abreviado como AYUSH), y en 2014 fue formalmente reconocido como Ministerio oficial del Gobierno de la India. A pesar de ser la Ayurveda el sistema médico tradicional de la India, este ministerio integra otros sistemas medicinales tradicionales foráneos y utilizados en la India, como la homeopatía europea, introducido en el siglo XVIII, o la medicina unani, de origen persa.

El Ministerio AYUSH de la India se creó con el propósito de recuperar y proteger los diferentes sistemas tradicionales de la medicina, asegurar la estandarización de medicamentos y los controles de calidad, así como desarrollar la investigación y educación dentro de estas áreas. (Anshu Supe, 2016) Entre otras iniciativas, este ministerio promueve la bioprospección e investigación de sustancias activas de las plantas medicinales tradicionalmente usadas en Ayurveda. La bioprospección de compuestos activos basada en información etnofarmacológica y el conocimiento de la medicina tradicional se ha vuelto interesante para aquellos que defienden la fitoterapia y la medicina tradicional. Se han hecho interesantes descubrimientos en el campo de la filogenia que defienden la importancia de este conocimiento tradicional. En un estudio recreando un árbol filogenético de más de 20,000 especies, se reveló que las plantas relacionadas genéticamente a lo largo de diferentes regiones, eran usadas tradicionalmente para tratar las mismas condiciones. (Saslis-Lagoudakis et al. 2012)

Encontramos dos casos interesantes en la historia de la farmacología moderna. Uno es el descubrimiento de la artemisina, el antimalárico obtenido de *Artemisia annua* que le valió el Premio Nobel 2015 a Tu Youyou después de revisar numerosos textos de medicina tradicional china. Otro es la galantamina, inhibidor de la acetilcolinesterasa, fármaco utilizado en la prevención del Alzheimer obtenido de *Galantus nivalis*, usado tradicionalmente en el Cáucaso como tratamiento tópico de enfermedades neuromusculares, y cuyos efectos como nootrópico y antídoto de *Datura stramonium* ya habían sido descritos por Homero en su Odisea. (Plaitakis et al. 1983) (Shu 1998)

Las dos plantas que hemos seleccionado para estudiar, *Withania somnifera* (L.) Dunal y *Bacopa monnieri* (L.) Pennel, son consideradas en Ayurveda como terapias *rasayana* (*rasayana chikitsa*), o tratamientos rejuvenecedores. *Rasayana*, significa en sánscrito nutrición (Rasa-) de los tejidos corporales (-ayana), y se interpreta como “rejuvenecimiento”. Es una de las ocho ramas de la Ayurveda, y quizás la más interesante desde el punto de vista de la farmacognosia, ya que se centra en la cura de enfermedades, mantenimiento de la juventud y prevención del envejecimiento. Las propiedades atribuidas a los remedios descritos como rasayanas incluyen mejora en la inteligencia, cognición (nootrópicos), incremento de la inmunidad y fuerza, y aumento del brillo o lustre de la piel y el cuerpo entre otros. (Pandey et al. 2008). Se ha propuesto el efecto antioxidante e inmunomodulador como principal acción para este efecto, aunque la medicina Ayurveda considera muchos más factores. A pesar de que el uso ético y valor de los nootrópicos ha sido recientemente objeto de discusión (Thorley et al 2016) (Cropsey et al 2017), se valoran las posibilidades que ofrecen estos tratamientos en

campos como la psicofarmacología y en enfermedades como la Enfermedad de Alzheimer o el Parkinson, donde existe degeneración neuronal.

2. Objetivos

Los objetivos de esta revisión son estudiar y dar a conocer de manera divulgativa la importancia del uso de plantas en la medicina tradicional Ayurveda; así como profundizar en el uso tradicional y potenciales aplicaciones actuales de dos de las plantas más importantes de este sistema de la medicina: *Withania somnifera* (L.) *Dunal* (ashwagandha) y *Bacopa monnieri* (nara-brahmi) .

3. Material y métodos

Para la siguiente revisión se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de diferentes publicaciones de revisiones o estudios clínicos en idiomas castellano e inglés. Se buscó información acerca de la historia y actualidad de la medicina Ayurveda, así como de la fitoquímica, actividad farmacológica y ensayos clínicos de las plantas seleccionadas. Se utilizaron los buscadores de bases de datos online de publicaciones médicas como PubMed, ScienceDirect, Medline, PNAS. Se buscaron monografías e información relevante en las páginas web de las principales farmacopeas: European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), World Health Organization (WHO), European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP). Posteriormente se procedió a la revisión y selección de la información considerada relevante. Debido al interés etnofarmacológico del trabajo se consultaron fuentes con un amplio margen temporal. La mayoría de publicaciones datan desde los años 80 hasta la actualidad. No obstante, algunas de las fuentes (Dash et al., 1981) son traducciones e interpretaciones de antiguos tratados médicos datados entre los siglos V a.C.-II d.C e incluso anteriores.

4. Resultados y discusión

4.1 Uso de plantas en medicina Ayurveda

Las formulaciones tradicionales ayurvédicas incluyen ingredientes de origen animal, mineral y vegetal, aunque la mayoría sólo contienen productos a base de plantas.. Generalmente estas preparaciones se tratan de **formulaciones poliherbales** que pueden contener de 30 a 50 plantas diferentes, combinadas de manera que la preparación resulte equilibrada.

Normalmente, una o dos plantas de estas formulaciones serán activas, mientras que el resto ejercen un papel de soporte y tendrán diferentes acciones para aumentar su biodisponibilidad (ej. Piper nigrum y Curcuma longa), como catalíticos para mejorar la absorción, el transporte o reducir la toxicidad del resto de componentes. No obstante en ocasiones la función de estas combinaciones es conseguir la sinergia entre principios activos y alcanzar la acción mediante diferentes mecanismos, lo que podría ser en términos de la medicina moderna una “Terapia

combinada multi dirigida”. Estos tratamientos reciben el nombre de *Aubhida Chikitsa* (*aubhida* significa brotar, refiriéndose a la fuente herbal y *chikitsa* es tratamiento).

Las sustancias utilizadas según los textos tradicionales se recogen en la farmacopea ayurvédica oficial (Ayurvedic Pharmacopoeia of India) producida por el Ministerio de Salud de la India. Está contenida en 5 volúmenes e incluye hasta la fecha 976 formulaciones, con 540 mono-monografías oficiales de plantas, minerales y animales, de las cuales 418 son plantas medicinales. (Joshi et al. 2017)

Se utilizan plantas en formulaciones y formas de presentación variadas: desde presentaciones en forma de alimentos a formas farmacéuticas galénicas. No hay descrito un uso significativo de formas parenterales, en general suelen ser técnicas no invasivas.

El uso de plantas y remedios poliherbales para el tratamiento y prevención de enfermedades ha sido recogido en antiguos textos sobre ayurveda como *Susruta Samhitha* y *Charaka-Samhita* (600-200 a.C.). *Kalpa Sthana*, uno de los 8 libros del Charaka Samhita, dedica 12 capítulos a la farmacología y la toxicología; describiendo diferentes formas de preparación y dosificación, signos de curación y de abuso, y manejo de intoxicaciones. En este texto, de casi 3000 años de antigüedad, da importancia suficiente al uso de medicinas herbales como elementos para combatir la enfermedad. Hace hincapié en los factores a la hora de recoger y procesar la planta, como las diferencias entre localizaciones geográficas, la estación del año, las condiciones climáticas, el método de recolección, conservación, o la parte de la planta a utilizar. Del mismo modo señala las diferencias entre los efectos de distintas combinaciones herbales, así como los efectos negativos derivados de una mala manipulación o del desconocimiento de la planta. (Kumar et al. 2017)(Katiyar et al. 2016)

Algunos de estos extractos del Charaka Samhita dicen así:

बहुता तत्रयोग्यत्वमनेकविधकल्पना।
सम्पञ्चेति चतुष्कोऽयं द्रव्याणां गुण उच्यते॥
(च.सू- ९/७)

“Disponibilidad en abundancia, efectividad, varias formas farmacéuticas y tener propiedades adecuadas son las cuatro cualidades de una droga” - “Las cuatro cualidades de una droga”. (Katiyar et al. 2016)

योगादपि विषं तीक्ष्णमुत्तमं भेषजं भवेत्।
भेषजं चापि दुर्युक्तं तीक्ष्णं सम्पद्यते विषम्॥

(च.सू- १/१२७)

तस्मान्न भिषजा युक्तं युक्तिबाह्येन भेषजम्।
धीमता किञ्चिदादेयं जीवितारोग्यकाङ्क्षणा॥

(च.सू- १/१२८)

“Incluso si el veneno más peligroso es usado de la manera correcta se convierte en medicina. De manera similar, las drogas usadas de una manera incorrecta se convierten en veneno. Así, una persona que quiere salud y vida debería evitar recibir medicinas de un practicante que es ignorante sobre el uso correcto de las drogas” - Importancia del uso correcto de una droga. (Katiyar et al. 2016)

Debemos recordar que los productos herbales, al no estar tan regulados como los productos farmacéuticos, dan más lugar a posibles malas manipulaciones. En algunas formulaciones herbales ayurvédicas distribuidas en Asia y América, se han encontrado metales pesados como plomo, mercurio y arsénico. (Saper et al 2004). En ciertas partes de la India, los practicantes ayurvédicos tratan los minerales y los incluyen en preparaciones herbo-metálicas llamadas *rasausadhies*. Los minerales son previamente tratados para disminuir su toxicidad, y se prescriben en situaciones muy concretas, en muy bajas proporciones y bajo supervisión. No obstante, resultan una resultan potencialmente tóxicos para la salud y no son admisibles a ningún nivel en la medicina moderna.

4.2 *Withania somnifera* (L.) Dunal - *ashwagandha*

| | |
|----------|----------------------|
| Reino | <i>Plantae</i> |
| División | <i>Tracheophyta</i> |
| Clase | <i>Magnoliopsida</i> |
| Orden | <i>Solanales</i> |
| Familia | <i>Solanaceae</i> |
| Género | <i>Withania</i> |
| Especie | <i>W. somnifera</i> |



Sinónimos: *Physalis somnifera* (L.)

Nombres comunes: ashwagandha (sánscrito, API 2001), asgandh (hindi, API 2001), cereza de invierno (winter cherry, ciliegia d'inverno, schlafbeere, winterkirsche). Orovale, beleño macho, bufera, ginseng indio, hierba mora mayor, hierba del sueño.

Withania somnifera (L.) Dunal, de la familia Solanaceae, es una de las plantas medicinales más ampliamente descritas de la farmacopea ayurvédica. El término en sánscrito, *ashwagandha*, significa literalmente “aroma a caballo” (“ashwa” para caballo, “gandha” para olor), aunque también se dice que “otorga el poder de un caballo”, probablemente aludiendo no solo al olor característico de su raíz al cortarla, sino también a su fama como afrodisíaco. Su epíteto, *somnifera*, se debe a las propiedades sedantes su extracto.

Se trata de un subarbusto erecto perenne, que puede alcanzar una altura de 30 a 150 cm. Prácticamente toda la planta está cubierta de pequeños pelos grisáceos, excepto la parte superior de las hojas, las cuales alcanzan de 3 a 8 cm. Tiene pequeñas flores acampanuladas, pentalobuladas, inconspicuas (poco llamativas), amarillas o verdosas de 1 cm aproximadamente, y su fruto es una pequeña baya glabra redonda anaranjada, similar a otras especies de la tribu Physaleae, con semillas amarillas en forma de riñón, de unos 2,5 mm. En algunos lugares se la conoce como “cereza de invierno” ya que florece y desarrolla sus frutos en dicha estación, en los meses de Octubre a Junio. Se encuentra en casi todos los climas templados. Crece en zonas cálidas, en terrenos yermos y secos de India, Afganistán, Pakistán, o Sri Lanka, así como en zonas del sur de Europa y noreste de África. Crece esporádicamente en el litoral mediterráneo de la Península Ibérica, y es endémica de las Islas Canarias. Se han encontrado ejemplares hasta a 5,500 pies (1,67 km) de altura en los Himalayas. Es ampliamente cultivada con fines medicinales en zonas de la India como Madhya Pradesh y Rajasthan.

Ashwagandha es el nombre que recibe la droga, compuesta por las raíces maduras desecadas de *Withania somnifera*. Las raíces frescas de la planta son recolectadas durante los meses de invierno, de enero a marzo, son lavadas y cortadas en pequeñas piezas, y se dejan secar a la sombra durante varios días. Desprenden un fuerte olor característico al ser cortadas, y tiene sabor amargo y astringentes. Los productos farmacológicamente activos comienzan a descomponerse y la raíz pierde su actividad antes de los 2 años. (Uddin et al. 2012). Aunque la droga oficial reconocida son las raíces, algunos estudios demuestran que hojas y partes aéreas contienen mayor cantidad de flavonoides y de withaferina A (Singh et al. 2018), y la Indian Materia Medica incluye también monografías de las hojas y frutos.



Según la monografía de la World Health Organization, la droga debe contener no menos 0,2% de alcaloides determinados mediante método gravimétrico. (WHO 2009) Pueden identificarse mediante HPLC los compuestos característicos, los withanólidos. Normalmente las adulteraciones consisten en las hojas y otras partes aéreas de *Withania somnifera*, por lo que se pueden llevar a cabo ensayos micrográficos para identificar la raíz.

La dosis recomendada es de 3 a 6 gramos por día de polvo de raíz seca (API 2001) o 300 mg de extracto estandarizado dos veces al día como agente antiestrés. (WHO 2009)

Cuenta con monografías en la Ayurvedic Pharmacopoeia of India (*asvaganda* - API 2001) y en la World Health Organization (*Radix Withaniae* - WHO 2009, Vo.I 4). No tiene monografía en la Comisión E, en la ESCOP, en la HMPC o en la AEMPS.

Los compuestos característicos de *Withania somnifera* son los withanólidos. Se trata de lactonas esteroideas terpénicas y sus respectivos derivados glucosídicos. Los más estudiados son withaferina A, 27-deoxiwithaferina A, withanolido D, withanosidos I-IX, y withanosomniferoles A-C. También aparecen algunos alcaloides característicos, como somniferina, y otras saponinas como los sitoindósidos VII-X. Otros compuestos encontrados son fitoesteres, taninos y flavonoides, como antocianinas. Los mayores contenidos de antocianinas se han encontrado en las hojas, por lo que su potencial antioxidante será presumiblemente mayor (Alam N et al. 2012)

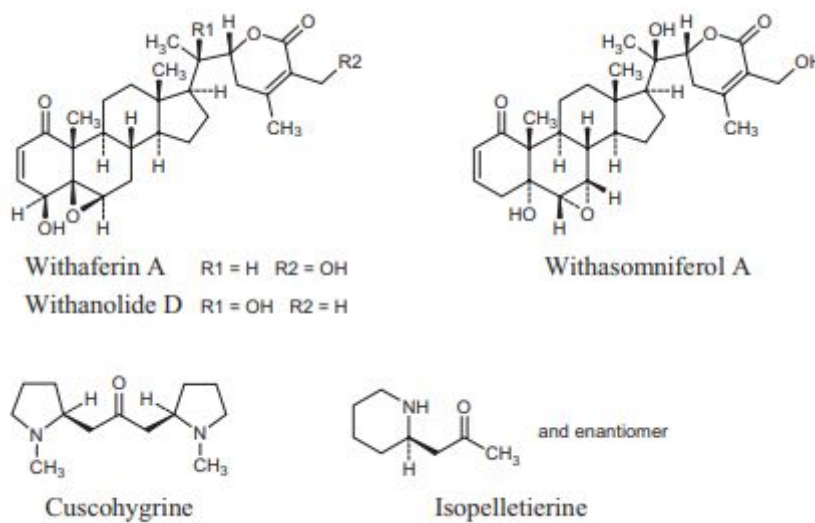


Fig 1. Estructuras de los principales compuestos de *Withania somnifera*. (WHO, 2009)

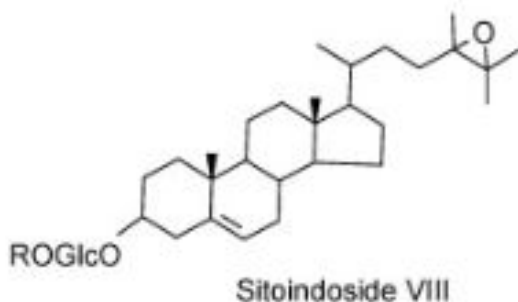


Fig 2. Estructura del sitoindósido VII. (Pannosian et al 2010)

Los withanólidos, aunque no se encuentran en todas las solanáceas, también se encuentran en otras familias, como Taccaceae, Fabaceae (Leguminosae) y Lamiaceae (Labiatae). Algunas de las otras especies de la familia Solanaceae en las que se han encontrado dichos compuestos son: *Acnistus*, *Datura*, *Deprea*, *Dunalis*, *Iochroma*, *Jaborosa*, *Lycium*, *Nicandra*, *Physalis*, *Salpichroa*, *Tubocapsicum*, *Discopodium*, *Trechonaetes*, y *Witheringia* (Mirjailli et al. 2009).

La ashwagandha ha sido utilizada como tónico para incrementar la energía y salud general. También como afrodisíaco, y en trastornos nerviosos y neuritis. (Pandey et al. 2008) Se usa especialmente en casos de reumatismo y períodos de debilidad general, especialmente durante

convalecencias, tras el embarazo o en la vejez, por lo que también se le conoce como “ginseng indio”. Los usos descritos en la Farmacopea Ayurvédica de la India la incluyen como tratamiento de la inflamación y edema (*Sottha*), debilidad general (*Daurbalya*), reumatismo y gota (*Vataroga*), impotencia (*Klaibya*). Estas situaciones son atribuidas a *Dhatu Kshaya*, es decir de la deplección, sequedad falta de nutrición y pérdida general de todos los tejidos. (API 2001) La pasta de hojas y frutos se aplica en zonas tumefactadas o inflamadas, úlceras y granos, y algunas preparaciones con hojas se usan como antihelmínticos. Los frutos se usan para coagular leche. (Mirajilli et al. 2009) (Shukla et al 2012) Entre las preparaciones polihierbales encontramos *Ashwagandharishtha*, un extracto fermentado usado en casos de histeria, ansiedad y síncope, y que incluye entre otras plantas la *Woodfordia fruticosa*. (Lythraceae) (Manwar et al. 2013) . La ashwagandha también forma parte de uno de los aceites medicados o *taila* más valorados, *Maha Kalyanaka*, que contiene entre otras plantas, *Sida cordifolia* (Malvaceae), conocida como *bala*. Este aceite se administra inhalado, en forma de masaje o junto a alimentos a caballos u otros animales fracturados para recuperar el vigor, e incluso a mujeres infértiles para dar a luz niños vigorosos “con la fuerza de un caballo” (Dash et al. 2015)

Dioscórides describe así las propiedades medicinales de la planta en De Materia Medica (65 d.C.):



<Del orovale> (*strychnon hypnotikon*) Orovale. Otros ‘hierba mora loca’ “ La corteza de la raíz, en el peso de 1 dracma, bebida disuelta en vino, tiene virtud somnifera, más apropiada que el licor de amapola. Su fruto es extremadamente diurético; se administran como unos 12 corimbos a los que padecen hidropesía. Bebidos en mayor cantidad producen éxtasis y se les auxilia con aguamiel bebida en grandes cantidades. Su jugo se mezcla con analgésicos y con pastillas. Cocido en vino y retenido en la boca elimina los dolores de dientes. El zumo de la raíz, mezclado con miel y aplicado en forma de unguento, alivia la debilidad de la vista.”

Debido a su importancia tradicional como tónico y sedante, se ha estudiado su uso como potencial **adaptógeno**, ya que podría mejorar la resistencia inespecífica al estrés.. En otras plantas adaptógenas muy estudiadas, como *Panax ginseng*, también son los compuestos terpénicos tetracíclicos glicosilados, como los ginsenósidos los que modulan la actividad frente al estrés por la vía hipotálamo-pituitaria-adrenal. En el caso de la *Withania somnifera*, estos compuestos podrían ser los sitoindósidos. (Panossian A 2017) Un estudio con modelos animales mostró que la actividad adaptógena y antiestrés es causada por los acilesteril glucósidos sitoindósido VII y VIII , y que esta actividad se ve potenciada por el withanólido withaferina A. (Bhattacharya et al. 1987)

Algunos estudios han demostrado el potencial de los compuestos withanólido A y withaferina A para activar los canales inotrópicos GABA-A, GABA- ρ y GABA-B en el cerebro de ratas sanas y motivadas al autoconsumo de alcohol (Candelario et al. 2015) (Peana et al. 2014). Puede que, de esta manera, la actividad **sedante** sea atribuible a la actividad GABAérgica de los withanólidos. No obstante, otro estudio más reciente demostró que es el trietilenglicol (TEG) presente en las hojas y raíces (extracto acuoso), y no los withanólidos (extracto alcohólico), los responsables de la inducción al sueño en ratones, de manera dosis-dependiente . (Kaushik et al. 2017) Debido a esta acción, la ashwagandha parece ser eficaz en el manejo inespecífico de la ansiedad y el estrés.

Otra de las actividades más estudiadas es la **inmunomoduladora**. Un estudio reciente mostró el potencial *in silico*, mediante “*network pharmacology*” para modular 15 vías/mecanismos inmunológicas y 6 dianas. Se encontraron 8 compuestos bioactivos con actividad inmunomoduladora. Este estudio también mostró la importancia de la combinación de los withanólidos (withaferina A, withasomniferol-A) y fitosteroles (beta-sitosterol, daucosterol) para una inmunomodulación más efectiva que con dichos constituyentes por separado. (Chandran et al. 2017)

Una de las potenciales aplicaciones de las acciones de *Withania somnifera* es en patologías neurodegenerativas como el Alzheimer. Se ha descrito como el extracto contribuye al aclaramiento periférico de proteína beta-amiloide, uno de las estrategias en la prevención del avance de esta enfermedad. Estos extractos, consistentes principalmente en witanósidos y witanólidos, demostraron reducir la densidad placas amiloides y los niveles de proteína amiloide en el córtex y el hipocampo. Al mismo tiempo, a los 7 días aumentó la expresión de una proteína receptor que secuestra la proteína amiloide en el hígado y aumentaron los niveles de proteína en sangre, sugiriendo así que ésta estaba siendo purgada del cerebro. (Sehgal et al. 2012) En ensayos anteriores, se observó que el witanólido A y el witanósido IV ayudan al crecimiento de neuritas en cultivos neuronales y ratones inyectados con proteína A β . (Kuboyama et al. 2005)

En cuanto a sus efectos como inmunomodulador, se llevó a cabo un estudio en pacientes con tuberculosis pulmonar de la administración concomitante de terapias de la medicina Ayurveda junto a antituberculosos (pirazinamida e isoniazida). En este estudio con 99 pacientes, se administró a un grupo 500mg de *ashwagandha* en cápsulas 2 veces al día, y a otro 10 g de *chyawanprash* al día, una formulación herbal tradicionalmente utilizada para potenciar la inmunidad con 48 plantas. En ambos grupos se observó una disminución de los síntomas, mejora del peso, cambios en los patrones de IgG e IgM, y un aumento significativo en la biodisponibilidad de pirazinamida e isoniazida (10% tras 28 días). (Debnath et al. 2012)

Se debe utilizar con cuidado en pacientes en tratamiento con anticonvulsivos, benzodiazepinas, barbitúricos debido a su posible acción moduladora de GABA, ya que puede potenciar la acción sedante. En España, *Withania somnifera* (L.) Dunal se encuentra incluida en el anexo 1 de la Orden SCO/190/2004; “Lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad”, publicado en el BOE, dentro de la cual se encuentran otras plantas cuya toxicidad hepática ha sido comprobada, como algunas especies de setas. No obstante esta lista no se ha desarrollado de forma efectiva hasta el momento. (Boletín Oficial del Estado, 2004)

4.3 *Bacopa monnieri* (L.) Pennel - *brahmi*

| | |
|----------|----------------------|
| Reino | <i>Plantae</i> |
| División | <i>Tracheophyta</i> |
| Clase | <i>Magnoliopsida</i> |
| Orden | <i>Lamiales</i> |



| | |
|----------------|-------------------------|
| Familia | <i>Scrophulariaceae</i> |
| Género | <i>Bacopa</i> |
| Especie | <i>B. monnieri</i> |

Sinónimos: *Herpestis monniera* (L.) Kuntz

Nombres comunes: brahmi (sánscrito, API 2001), hisopo de agua (hysope d'eau, water-hyssop, kleine flettbatt), indian pennywort.

Bacopa monnieri (L.) Pennel, de la familia Scrophulariaceae, es otra conocida planta con importantes aplicaciones en la medicina Ayurveda. El nombre sánscrito *brahmi* significa “expansión de la conciencia”. Proviene de la palabra “Brahma”, el dios de la religión hindú, que en sánscrito significa “creador”. En los textos tradicionales se la conoce como planta *divaushadi* o “planta celestial”, haciendo alusión a sus propiedades potenciadoras de la cognición. Otras plantas *divaushadis* son *Centella asiatica* L Urban (Apiaceae), con la que suele ir asociada en preparaciones polihierbales, y *Citrullus colocynthis* L Schrad (Cucurbitaceae) (Dash et al 1981). Según algunas fuentes, los gurús de las escuelas religiosas la administraban a sus discípulos para facilitarles la memorización de los himnos y textos védicos, a la vez que les ayudaba a concentrarse durante la meditación.

Es una pequeña planta herbácea anual rastrera o postrada, que puede formar céspedes densos al aire o subacuáticos. Presenta tallos glabros, con hojas carnosas (suculentas) oblongas y sésiles, y flores solitarias acampanuladas de color blanco violáceo. Los frutos son cápsulas ovoides de 4-6mm. Crece de forma generalizada en los trópicos, en zonas húmedas, fangosas, como orillas de ríos, pantanos e incluso ligeramente salobres. Zonas pantanosas del sudeste asiático (India Nepal, Sri Lanka, China, Taiwán y Vietnam), también zonas de Florida y otros estados del sur de los EE.UU, México, donde crece como maleza en zonas de agua estancada. Se cultiva fácilmente en condiciones de humedad, lo que ha popularizado su uso como planta de acuario, con propagación a través de esquejes. Floración de junio a octubre, durante el monzón tardío. Al ser una planta de crecimiento rápido, puede ser lo suficientemente productiva para la recogida y uso diarios.

Según la farmacopea ayurvédica, se utiliza la planta entera, en forma de polvo, como droga vegetal, siendo la dosis recomendada de 1 a 3 g en forma de polvo. Cuenta con monografía en la Ayurvedic Pharmacopoeia of India (*brahmi* - API 2001), con información acerca de su uso tradicional e indicaciones, y en la British Pharmacopoeia (BP 2016) para su identificación micrográfica. Está propuesta para su evaluación para elaborar una monografía por la HMPC, pero no está incluida en su lista de

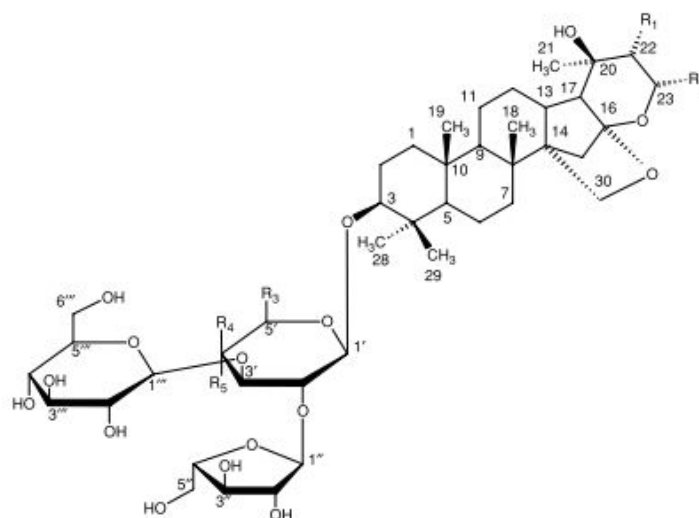


prioridades, ni cuenta con monografías en otras farmacopeas (WHO, ESCOP, Comision E).

Existe cierta confusión a la hora de interpretar *brahmi*. Ciertas preparaciones tradicionales ayurvédicas poliherbales utilizadas como *medhya rasayana* (nootrópicos), se comercializan bajo el nombre de brahmi con *Bacopa monnieri* y *Centella asiatica* como componentes mayoritarios, . En la farmacopea Ayurveda oficial brahmi, o nira-brahmi (Krishnan Marg, Dr KS, 2006) es el nombre sánscrito reconocido para *Bacopa monnieri* y mandukaparni para *Centella asiatica*. No obstante, otros textos antiguos reconocen la ambigüedad y uso indistinto de brahmi, puntualizando la denominación de *matsaki* para *Bacopa monnieri* y *manduka parni* para *Centella asiatica* (Dash et al. 1981) En algunos textos en inglés se la llama herb of grace, nombre con el que también se conoce a *Ruta gravefolia*.

Puede realizarse un análisis HPTLC (High Performance Thin Layer Chromatographic), para identificar los saponósidos bacopásido I, II y X, bacósido A3 y bacopasaponina C, que aparecen en *Bacopa monnieri* pero no en *Centella asiatica*, para identificar posibles adulteraciones.

Los compuestos bioactivos característicos de *Bacopa monnieri* son saponósidos y alcaloides. Los bacósidos son saponósidos triterpénicos derivados del núcleo damarano, con jujubogenina o pseudo-jujubogenina como agliconas. Bacósido A, que anteriormente se pensaba que era un solo compuesto, es una mezcla de 4 bacósidos (**Fig 3**): bacósido A3 , bacopásido II , bacopasaponina C , y el isómero de la jujubogenina de bacopasaponina C . (Deepak M et al. 2005). El componente mayoritario de esta mezcla es el bacósido A3. Por otro lado, bacósido B es la mezcla de las saponinas bacopásido N1, bacopásido N2, bacopásido IV y bacopásido V (Pareek et al. 2014)



| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | Aglycones |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------|
| 1 | H | CH= C(CH ₃) ₂ | CH ₂ OH | H | OH | jujubogenin |
| 2 | CH= C(CH ₃) ₂ | H | CH ₂ OH | H | OH | pseudojujubogenin |
| 3 | H | CH= C(CH ₃) ₂ | H | OH | H | jujubogenin |
| 4 | CH= C(CH ₃) ₂ | H | H | OH | H | pseudojujubogenin |

(Fig 3) Estructura química de los componentes de bacósido A. (Deepak 2005)

También se encuentran otros compuestos característicos como alcaloides (brahmina, herpestina), flavonoides y cucurbitacinas (bacobitacinas A-D y cucurbitacina E) (Bhandari P et al. 2007)

Tradicionalmente la planta se ha usado como tónico nervioso, diurético, y en el tratamiento del asma, epilepsia, demencia (*manasavikara* = desórdenes mentales) y ronquera. (Shukla SD et al. 2012). Una de las preparaciones poliherbales en las que se utiliza brahmi como potenciador cognitivo es *Sarasvata curna*, tomada con miel y ghee (mantequilla clarificada) durante 2 semanas o más. Contiene además, entre otras plantas, ashwagandha (*Withania somnifera*) y kustha (*Inula racemosa*) (Dash et al 1981). La *Bacopa monnieri* es el principal componente de varias formulaciones poliherbales conocidas como *medhya rasayana*, que se considera que facilitan el aprendizaje y mejoran la memoria, lo que podría ser interpretado en la medicina moderna como **nootrópico**.

La actividad antioxidante, mediante la mitigación del estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, de la *B. monnieri* explicaría, al menos en parte, los efectos neuroprotectores, facilitadores del aprendizaje y la cognición, antiestrés y producidos en animales de experimentación en los ensayos clínicos. En estudios in vitro, los extractos de alcaloides, bacósido A y té de *B. monnieri* han mostrado inhibición de TNF- α y IL-6 en células de microglía. (Nemetchek et al. 2017)

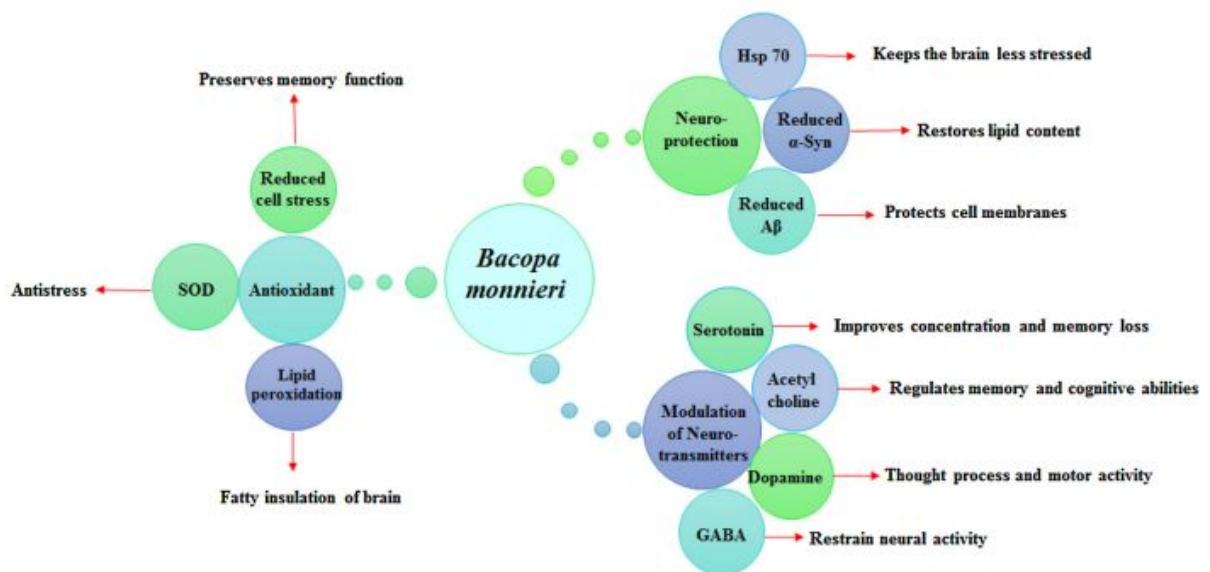


Fig 4. Visión general de los efectos neuroprotectores propuestos de BM (Sukumaran NP et al. 2019)

Una de las actividades terapéuticas más estudiadas de la *Bacopa monnieri* es su posible uso en pacientes con TDAH. La eficacia de Bacopa en el TDAH ha sido evaluada meta-análisis, mostrando una mejora significativa de la cognición, disminución de la hiperactividad y déficit de atención, aunque con resultados con tratamientos superiores a 12 semanas. (Kean JD et al. 2015) (Kongkeaw et al. 2014) . Los estudios no han mostrado la aparición de efectos secundarios significativos a excepción de algunos síntomas gastrointestinales leves. (Pravina et al. 2007)

5. Conclusiones

Ayurveda es uno de los sistemas más antiguos de la medicina. El conocimiento ancestral que nos ofrece no ha sido investigado a fondo aún. Una de las limitaciones con las que me he encontrado en este trabajo es el idioma sánscrito, ya que, aunque existen traducciones de los textos médicos ayurvédicos antiguos más importantes, la diferencia del idioma sánscrito con el inglés o castellano es notable, y las interpretaciones varían de unas fuentes a otras. Se necesita una investigación profunda para interpretar estos conceptos en términos de medicina contemporánea, ya que en la mayoría de casos son únicos. En este caso, la colaboración entre investigadores resultaría muy útil para conocer mejor este campo.

Los tratados médicos tradicionales son una importante fuente no sólo de monografías y remedios herbales, si no de hábitos saludables. Debemos tener en cuenta que Ayurveda se trata de un sistema holístico, y que a pesar de que se da gran importancia a las formulaciones herbales como elementos para recuperar la homeostasis en el organismo, defiende la complementación de estas terapias con hábitos saludables en la alimentación y la conducta, y sobre todo el conocimiento del propio cuerpo, para alcanzar los beneficios plenos de una terapia. También nos ofrece una importante fuente de conocimiento acerca del modo correcto de manipular y utilizar las plantas como remedios. El concepto de la sinergia entre plantas es importante en la Ayurveda como hemos podido comprobar, y su utilidad y eficacia ya ha sido demostrada.

Withania somnifera ha mostrado ser útil como adaptógeno en el manejo del estrés, y debido a su efecto moderadamente sedante, podría resultar útil en casos en los que otras plantas como *Panax ginseng* agravarían la sobreestimulación, causando el efecto descrito como “síndrome de abuso por ginseng”. Además, resulta interesante su potencial uso como método para aumentar la biodisponibilidad de los medicamentos antituberculosos, debido a que se trata de una patología en la que han aparecido resistencias. En la *Bacopa monnieri*, son necesarios más estudios para probar la efectividad en la mejora de la cognición, prevención de la demencia, así como estudios “head-to-head” comparándolo con medicaciones existentes para mostrar su efectividad. Sería conveniente incluirlas en las principales farmacopeas y desarrollar extractos estandarizados, tanto para llevar a cabo estudios clínicos mejores como para evitar posibles adulteraciones, que son muy comunes en estos casos en los que un producto se vuelve popular en poco tiempo. Sería interesante desarrollar y diseñar estudios más apropiados para estudiar

las propiedades de los remedios tradicionales a base de plantas para tener en cuenta conceptos tan interesantes como la sinergia entre principios activos.

Debido al aumento en la popularidad del uso de remedios tradicionales herbales, se hace necesario el papel del farmacéutico como fuente de información fidedigna y crítica sobre la utilidad y limitaciones de estos remedios. No obstante, debemos apreciar y valorar la importancia de una medicina que ha perdurado durante centenares de años en la India y ahora se está empezando a dar a conocer en el resto del mundo.

Agradecimientos

A mi tutor, por el aprendizaje recibido, y a la Biblioteca de Farmacia de la Universidad Complutense, por ayudarme en la búsqueda.

6. Bibliografía

Alam N, Hossain M, Mottalib MA, Sulaiman SA, Gan SH, Khalil MI. (2012) Methanolic extracts of *Withania somnifera* leaves, fruits and roots possess antioxidant properties and antibacterial activities. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:175.. doi:10.1186/1472-6882-12-175

Anónimo, (2001). Monografía de *Ashvagandha*. The Ayurvedic Pharmacopoeia of India, 1st edition, Part I, Volume I. Delhi (IN): Government of India, Ministry of Health and Family Welfare, Department of Indian Systems of Medicine & Homoeopathy. Páginas 19-20

Anónimo, (2001). Monografía de *Brahmi*. The Ayurvedic Pharmacopoeia of India. Part I. Vol II .Delhi (IN): Government of India, Ministry of Health and Family Welfare, Department of Indian Systems of Medicine & Homoeopathy. Página 25.

Anshu, Supe A. (2016) Evolution of medical education in India: The impact of colonialism. *J Postgrad Med*. 62(4):255–259. doi:10.4103/0022-3859.191011

Bhandari P, Kumar N, Singh B, Kaul VK. (2007) Cucurbitacins from *Bacopa monnieri*. *Phytochemistry*. 2007;68(9):1248–1254. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.03.013>.

Boletín Oficial del Estado, 2004. Orden SCO/190/2004, de 28 de enero, por la que se establecía la lista de plantas cuya venta al público quedaba prohibida o restringida por razón de su toxicidad. BOE núm. 32, de 6 de febrero de 2004, páginas 5061 a 5065. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/06/pdfs/A05061-05065.pdf>. Acceso Mayo 18, 2019.

- Bhattacharya S**, Goel R, Kaur R, Ghosal S. (1987) Anti-stress activity of sitoindosides VII and VIII, new acylsterylglucosides from *Withania somnifera*. *Phyther Res.* 1:32–37.
- Candelario M**, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM, Darabedian N, et al. (2015) Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABAA and GABA ρ receptors. *Journal of Ethnopharmacology.* 2 171: 264-272
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.058>
- Chandran U**, Patwardhan B. (2017) Network ethnopharmacological evaluation of the immunomodulatory activity of *Withania somnifera*. *Journal of Ethnopharmacology.* 2017 197: 250-256.
- Cropsey K. L.**; Schiavon S.; Hendricks P. S.; Froelich M.; Lentowicz I.; Fargason R. (2017) Mixed-amphetamine salts expectancies among college students: Is stimulant induced cognitive enhancement a placebo effect?. *Drug Alcohol Depend.* 178, 302–309
[10.1016/j.drugalcdep.2017.05.024](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.05.024)
- Dash, V. B.** and Kashyap, V. L. (1981) Diagnosis and treatment of diseases in ayurveda : based on ayurveda saukhyam of todarananda. New Delhi: Concept Publishing Company (Todaranda-Ayurveas Saukhyam series). **Volúmenes 1, 2 y 3.**
- Debnath PK**, Chattopadhyay J, Mitra A, Adhikari A, Alam MS, Bandopadhyay SK, et al. (2012) Adjunct therapy of Ayurvedic medicine with anti tubercular drugs on the therapeutic management of pulmonary tuberculosis. *J Ayurveda Integr Med.* ;3:141–9.
- Deepak M**, Sangli GK, Arun PC, Amit A. (2005) Quantitative determination of the major saponin mixture bacoside A in *Bacopa monnieri* by HPLC. *Phytochem Anal.* 16(1): 24-9
- Gupta**, Girdhari & Rana, A.C.. (2007). *Withania somnifera* (Ashwagandha): A Review. *Pharmacogn Rev.* 1. 129-136.
- Joshi, V. K.**, Joshi, A., & Dhiman, K. S. (2017). The Ayurvedic Pharmacopoeia of India, development and perspectives. *Journal of Ethnopharmacology*, 197, 32–38.
[doi:10.1016/j.jep.2016.07.030](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.030)
- Katiyar CK**, Mukherjee PK. (2017) Some excerpts from Charaka Samhita – An ancient treatise on Ayurveda & healthy living. *Journal of Ethnopharmacology.* 197 : 3-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.067>
- Kaushik MK**, Kaul SC, Wadhwa R, Yanagisawa M, Urade Y. (2017) Triethylene glycol, an active component of Ashwagandha (*Withania somnifera*) leaves, is responsible for sleep induction. *PLoS ONE* 12(2): e0172508.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172508>
- Kean J. D.**, Kaufman J., Lomas J., et al. (2015) A randomized controlled trial investigating the effects of a special extract of *Bacopa monnieri* (CDRI 08) on hyperactivity and

inattention in male children and adolescents: BACHI Study Protocol . *Nutrients*. 7(12):9931–9945. doi: 10.3390/nu7125507

Kongkeaw C.; Dilokthornsakul P.; Thanarangsarit P.; Limpeanchob N.; Norman Scholfield C. (2014) Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of *Bacopa monnieri* extract. *J. Ethnopharmacol.* 151, 528–3510.1016/j.jep.2013.11.008

Krishnan Marg, Dr KS. (2006) The useful plants of India. NISCAIR (National Institute of Science Communication and Information Resource), New Delhi.

Kuboyama T., Tohda C, Komatsu K (2005) Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by withanolide A. *Br J Pharmacol* 144:961–971.

Kumar S, Dobos GJ, Rampp T. (2016) The significance of ayurvedic medicinal plants . *J Evid Based Complementary Altern Med.*

Leslie CM. (1997) Asian Medical Systems: A Comparative Study. *Medical History*. University of California Press. 21, 3 p. 373-374.

Manwar J, Mahadik K, Sathiyarayanan L, Paradkar A, Patil S. (2013) Comparative antioxidant potential of *Withania somnifera* based herbal formulation prepared by traditional and non-traditional fermentation processes. *Integr Med Res.* 2(2):56–61.

Mirjalili MH, Moyano E, Bonfill M, Cusido RM, Palazón J. (2009) Steroidal lactones from *Withania somnifera*, an ancient plant for novel medicine. *Molecules.* 14(7):2373–2393.

Nemetchek MD, Stierle AA, Stierle DB y Diana IL. (2017). The Ayurvedic plant *Bacopa monnieri* inhibits inflammatory pathways in the brain. *Journal of Ethnopharmacology.* 197, 92-100.

Pandey MM, Rastogi S y Rawat AK. (2008). Indian herbal drug for general healthcare: An overview. *Int J Alternat Med.* 6. 1-10.

Panossian A, Wikman G. (2010) Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress-Protective Activity. *Pharmaceuticals (Basel).*3(1):188–224. doi:10.3390/ph3010188

Panossian, A. (2017), Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1401: 49-64. doi:10.1111/nyas.13399

Pareek A, Kumar A. (2014) Bioprospecting and Genetic Transformation of *Bacopa Monnieri* L. the Source of Traditional Indian Ayurvedic Medicine: a review. *J Pharm Sci Innov.* 3:504–506. doi: 10.7897/2277-4572.036205.

- Peana AT**, Muggironi G, Spina L, Rosas M, Kasture SB, Cotti E, Acquas E. (2014) Effects of *Withania somnifera* on oral ethanol self-administration in rats. *Behavioural Pharmacology*. 25(7) DOI: 10.1097/FBP.0000000000000078
- Plaitakis, A.**; Duvoisin, R. C. (1983) Homer's moly identified as *Galanthus nivalis* L.: physiologic antidote to stramonium poisoning. *Clin. Neuropharmacol.* 6, 1–5
- Pravina K.**, Ravindra K. R., Goudar K. S., Vinod D. R., Joshua A. J., Wasim P., Venkateshwarlu K., Saxena V. S., Amit A. (2007). Safety evaluation of BacoMind– in healthy volunteers: a phase I study. *Phytotherapy* 14, 301–308 doi: 10.1016/j.phymed.2007.03.010
- Saper RB**, Kales SN, Paquin J, et al. (2004) Heavy Metal Content of Ayurvedic Herbal Medicine Products. *JAMA*. 292(23):2868–2873. doi:10.1001/jama.292.23.2868
- Saslis-Lagoudakis CH**, V. Savolainen, E.M. Williamson, F. Forest, S.J. Wagstaff, S.R. Baral, et al. (2012) Phylogenies reveal predictive power of traditional medicine in bioprospecting. *Proc. Natl. Acad. Sci. (PNAS)*. 109 p. 15835-15840
- Sehgal N**, Gupta A, Valli RK, Joshi SD, Mills JT, Hamel E, Khanna P, Jain SC, Thakur SS, Ravindranath V (2012) *Withania somnifera* reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver. *Proc Natl Acad Sci (PNAS)* 109:3510–3515
- Senthil K**, Thirugnanasambantham P, Oh TJ, Kim SH, Choi HK. (2015) Free radical scavenging activity and comparative metabolic profiling of in vitro cultured and field grown *Withania somnifera* roots. *PLoS One*. 10(4):e0123360. doi:10.1371/journal.pone.0123360
- Shu, Y.-Z.** (1998). Recent Natural Products Based Drug Development: A Pharmaceutical Industry Perspective. *Journal of Natural Products*, 61(8), 1053–1071. doi:10.1021/np9800102
- Shukla SD**, Bhatnagar M, Khurana S. (2012) Critical evaluation of ayurvedic plants for stimulating intrinsic antioxidant response. *Frontiers in Neuroscience* . 6: 112.
- Sukumaran, N. P.**, Amalraj, A., & Gopi, S. (2019). Neuropharmacological and cognitive effects of *Bacopa monnieri* (L.) Wettst – A review on its mechanistic aspects. *Complementary Therapies in Medicine*, 44, 68–82. doi:10.1016/j.ctim.2019.03.016
- Thorley E**, Kang I, D'Costa S, et al. Varsity Medical Ethics Debate (2015): Should nootropic drugs be available under prescription on the NHS?. *Philos Ethics Humanit Med*. 2016;11(1):6. Published 2016 Sep 13. doi:10.1186/s13010-016-0041-5

Uddin Q, Samiulla L, Singh VK, Jamil SS. (2012). Phytochemical and pharmacological profile of *Withania somnifera* Dunal: A Review. *Journal of applied Pharmaceutical Science*. 02(01): 170-175.

WHO (World Health Organization) . (2009) Radix Withaniae. WHO monographs on selected medicinal plants Volume 4. 373-39.