

# Evolución del concepto adaptogénico desde el uso tradicional hasta los sistemas médicos: Farmacología de las enfermedades relacionadas con el estrés y el envejecimiento

Alejandro G. Panossian<sup>1</sup> | Thomas Efferth<sup>2</sup> | Alexander N. Shikov<sup>3</sup> | Olga N. Pozharitskaya<sup>4</sup> | Kenny Kuchta<sup>5</sup> | Pulok K. Mukherjee<sup>6</sup> | Subhadip Banerjee<sup>6</sup> | Michael Heinrich<sup>7</sup> | Menguante Wu<sup>8</sup> | Dean Guo<sup>8</sup> | Hildebert Wagner<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Phytomed AB, Vaxtorp, Suecia

<sup>2</sup>Departamento de Biología Farmacéutica, Instituto de Farmacia y Bioquímica, Universidad Johannes Gutenberg, Maguncia, Alemania

<sup>3</sup>Departamento de tecnología de formas farmacéuticas, Universidad Química y Farmacéutica Estatal de San Petersburgo, San Petersburgo, Rusia

<sup>4</sup>Departamento de Biotecnología, Murmansk Instituto de Biología Marina de Kola Centro de Ciencias de la Academia Rusa de Ciencias (MMBI KSC RAS), Murmansk, Rusia

<sup>5</sup>Departamento de Medicina del Lejano Oriente, Clínica para Gastroenterología y Gastrointestinal Oncología, Centro Médico Universitario Göttingen, Göttingen, Alemania

<sup>6</sup>Departamento de Tecnología Farmacéutica, Escuela de Estudios de Productos Naturales, Jadavpur Universidad de Calcuta (India)

<sup>7</sup>Clúster de Investigación Biodiversidad y Medicamentos, Facultad de Farmacia de la UCL, Centro de Farmacognosia y Fitoterapia, Universidad de Londres, Londres, Reino Unido

## Abstracto

Los adaptógenos comprenden una categoría de productos nutricionales y medicinales a base de hierbas que promueven la adaptabilidad, la resiliencia y la supervivencia de los organismos vivos en situaciones de estrés. El objetivo de esta revisión fue resumir el creciente conocimiento sobre Plantas adaptogénicas comunes utilizadas en varios sistemas médicos tradicionales (TMS) y medicina convencional y para Proporcionar una justificación moderna para su uso en el tratamiento de trastornos inducidos por el estrés y relacionados con el envejecimiento. Los adaptógenos tienen efectos farmacológicamente pleiotrópicos sobre el sistema neuroendocrino-inmune, lo que explica su Uso tradicional para el tratamiento de una amplia gama de condiciones. Presentan una respuesta dosis-efecto bifásica: En dosis bajas, funcionan como suaves miméticos del estrés, que activan las vías de señalización de respuesta al estrés adaptativo para hacer frente al estrés severo. Esto está en línea con su Uso tradicional para prevenir el envejecimiento prematuro y mantener una buena salud y vitalidad. Sin embargo, el potencial

Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos de la Licencia de Atribución Creative Commons, que permite su uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite correctamente el trabajo original. © 2020 Los autores.

Medicinal Research Reviews publicado por Wiley Periodicals LLC

<sup>8</sup> Centro de investigación de medicina tradicional china de Shanghai Modernización, Instituto de Materias Primas de Shanghai Medica, Academia China de Ciencias, Shanghai, China

<sup>9</sup> Departamento de Farmacia, Centro de Investigación farmacéutica, Ludwig-Maximilians-Universität München, Múnich, Alemania

#### Correspondencia

Alexander G. Panossian, Phytomed AB, Bofinkvagen 1, Vaxtorp 31275, Suecia.

Correo electrónico: ap@phytomed.se

El uso de adaptógenos sigue siendo poco explorado. Tratamiento de El estrés y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento requieren nuevos enfoques. Enfoques. Algunas combinaciones de plantas adaptogénicas. Proporcionan efectos únicos debido a su interacción sinérgica. ciones en organismos no obtenibles por ningún ingrediente De manera dependiente. Los avances en este campo deben centrarse en sobre el descubrimiento de nuevas combinaciones de adaptógenos basados Basado en conceptos médicos tradicionales. Sólido y riguroso. enfoques que incluyen farmacología de redes y sistemas La farmacología de sistemas podría ayudar a analizar el potencial efectos sinérgicos y, más ampliamente, usos futuros de adaptógenos. En conclusión, la evolución de los adaptógenos El concepto genético nos ha llevado de nuevo a los principios básicos de la TMS y a una nueva nivel de comprensión del enfoque holístico. Proporciona una Justificación de su uso en el tratamiento del estrés y el envejecimiento. Enfermedades relacionadas.

#### PALABRAS CLAVE

adaptógeno, envejecimiento, etnofarmacología, farmacología de redes, estrés

## 1 | INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se han publicado numerosas revisiones sistemáticas, metanálisis de estudios preclínicos y clínicos e informes de evaluación exhaustivos<sup>1–17</sup> sobre la eficacia y seguridad de las plantas adaptógenas.

El objetivo de esta revisión es resumir nuestro conocimiento sobre el concepto común relacionado con las plantas adaptogénicas utilizadas como preparaciones médicas oficiales en la URSS/Rusia y en la medicina tradicional china (MTC), Ayurveda, Kampo y otros sistemas médicos tradicionales (EMT) y sistemas médicos alternativos, y analizar cómo dichas preparaciones

Se han estudiado científicamente las interacciones, lo que proporciona una base para evaluar el uso de adaptógenos en el tratamiento de Trastornos inducidos por el estrés y relacionados con el envejecimiento.

Los adaptógenos deben ser inocuos y causar un trastorno mínimo en las funciones fisiológicas de un organismo, y tienen acciones no específicas, es decir, aumentan la resistencia a las influencias adversas de una amplia gama de factores con efectos físicos, propiedades químicas y biológicas. Además, suelen poseer acciones normalizadoras independientemente de la dirección de los cambios patológicos anteriores.

### 1.1 | Evolución del concepto adaptogénico: De postulados a afirmaciones basadas en evidencia

El término adaptógenos se utiliza actualmente ampliamente en la medicina alternativa y complementaria, así como en la investigación en farmacognosia, fitomedicina y fitoterapia.<sup>5</sup> Fue implementado en el léxico científico en el mediados del siglo XX en la Unión Soviética con el objetivo de caracterizar los mecanismos fisiológicos de acción de compuestos y algunas plantas medicinales que presumiblemente aumentaron la resiliencia no específica de

TABLA 1 Definiciones de adaptógenos

- Los adaptógenos son sustancias medicinales que provocan el "estado de resistencia no específicamente aumentada" del organismo.<sup>6,7</sup>
- Solamente aquellas preparaciones que cumplan con los siguientes requisitos pueden ser incluidas en el grupo de adaptógenos: (a) Un adaptógeno debe ser inocuo y causar desórdenes mínimos en las funciones fisiológicas de un organismo; (b) La acción de un adaptógeno debe ser inespecífica, es decir, debe aumentar la resistencia a influencias adversas de una amplia gama de factores de naturaleza física, química y biológica, (c) Un adaptógeno puede poseer una acción normalizadora independientemente de la dirección de los cambios patológicos anteriores.<sup>8</sup>
- Los adaptógenos son compuestos no tóxicos con mecanismos de acción polivalentes y efectos farmacológicos relacionados a la adaptabilidad y la supervivencia.<sup>9</sup>
- Los adaptógenos son sustancias que provocan en un organismo un estado de resistencia no específicamente elevada, lo que les permite Contrarrestar las señales estresantes y adaptarse a tensiones excepcionales.<sup>10</sup>
- Los adaptógenos son reguladores metabólicos que aumentan la capacidad de un organismo para adaptarse a los factores ambientales y evitar daños causados por dichos factores.<sup>11</sup>
- Los adaptógenos vegetales son agentes que reducen los efectos dañinos de diversos factores estresantes debido a la reducción de la reactividad del sistema de defensa del huésped. Adaptan al organismo al estrés y tienen un efecto curativo en los trastornos inducidos por el estrés.<sup>12</sup>
- Las sustancias adaptogénicas tienen la capacidad de normalizar las funciones corporales y fortalecer los sistemas comprometidos por el estrés. Tienen un efecto protector sobre la salud frente a una amplia variedad de agresiones ambientales y condiciones emocionales.<sup>13</sup>
- Los adaptógenos comprenden un grupo farmacoterapéutico de preparaciones a base de hierbas que se utilizan para: aumentar la atención y la resistencia en la fatiga y prevenir/mitigar/reducir los deterioros y trastornos inducidos por el estrés relacionados con los sistemas neuroendocrino e inmunológico.<sup>14</sup>
- Los adaptógenos botánicos son extractos de plantas, o componentes específicos de extractos de plantas, que funcionan para aumentar la supervivencia. en animales y humanos estimulando su adaptabilidad al estrés induciendo respuestas adaptativas.<sup>15</sup>
- Los adaptógenos son modificadores de la respuesta al estrés que aumentan la resistencia no específica de un organismo al estrés al aumentar su capacidad de adaptarse y sobrevivir.<sup>16</sup>
- Los adaptógenos botánicos son reguladores metabólicos que aumentan la supervivencia al incrementar la adaptabilidad al estrés.<sup>16</sup>
- Los adaptógenos son compuestos naturales o extractos de plantas que aumentan la adaptabilidad y la supervivencia de los organismos vivos. estrés.<sup>17</sup>
- Adaptógeno: cualquiera de las diversas sustancias naturales utilizadas en la medicina herbal para normalizar y regular los sistemas del cuerpo. <https://www.dictionary.com/browse/adaptogen>

organismos a desafíos nocivos. La definición de adaptógenos se actualiza continuamente (Tabla 1), incorporando el creciente cuerpo de evidencia científica relacionada con la comprensión de sus efectos farmacológicos y mecanismos moleculares de acción.

Es importante destacar que el término adaptógeno está relacionado con un proceso fisiológico: la adaptación a condiciones ambientales. desafíos, que es un proceso de múltiples pasos que incluye diversos mecanismos de interacciones extracelulares e intracelulares. La definición renovada de adaptógenos<sup>16,17</sup> está respaldada por los resultados de estudios recientes sobre la Mecanismos moleculares de acción de los adaptógenos en una variedad de sistemas reguladores desde el nivel celular hasta el nivel de todo el organismo.<sup>11,16–63</sup>

Al igual que los antioxidantes y las vitaminas, los adaptógenos constituyen una categoría de suplementos nutricionales y medicinales a base de hierbas. productos esenciales para la buena salud, adaptabilidad, resiliencia, supervivencia y envejecimiento saludable. Independientemente de la naturaleza del estímulo (factor estresante), un adaptógeno aumenta la adaptabilidad, la resiliencia y la supervivencia al activar las vías de señalización adaptativas de los sistemas de defensa celular y del organismo (sistema de estrés, p. ej., complejo neuroendocrino-inmunológico). Además, los adaptógenos desencadenan la generación de hormonas (cortisol, hormona liberadora de corticotropina [CRH] y hormonas liberadoras de gonadotropina, urocortina, neuropéptido Y), que desempeñan papeles clave en la regulación metabólica y

## CUADRO 2 Resumen de las características de los adaptógenos

**Definición:** Los adaptógenos son compuestos naturales o extractos de plantas que aumentan la adaptabilidad, la resiliencia y la supervivencia de organismos sometidos a estrés.

**Clase química:** Varios, predominantemente triterpenos tetracíclicos, glicósidos fenillicos y fenilpropanoides, estilbenos, lignanos, etc.

**Actividad farmacológica/declaraciones de propiedades saludables:** adaptogénico

**Mecanismo de acción:** Efectos sobre múltiples objetivos en el sistema neuroendocrino-inmunitario, incluidos:

- (i) Activación de vías de señalización adaptativa intracelular y extracelular que promueven la supervivencia celular y el organismo. resiliencia en el estrés
- (ii) Regulación del metabolismo y la homeostasis a través de efectos sobre la expresión de hormonas del estrés (corticotropina y hormonas liberadoras de gonadotropina, urocortina, cortisol, neuropéptido Y, proteínas de choque térmico (Hsp70) y sus receptores.

**Indicaciones de uso:** Fatiga inducida por estrés, trastornos mentales y del comportamiento, enfermedades asociadas al envejecimiento.

homeostasis. Mientras tanto, los mecanismos de acción multiobjetivo y una amplia gama de efectos farmacológicos indican su actividad farmacológica no específica.

Por lo tanto, es muy probable que los adaptógenos sean eficaces para la prevención y el tratamiento del estrés inducido por el adulto. Trastornos de aparición temprana como fatiga crónica, deterioro de la memoria, depresión, ansiedad, alteración del sueño, diabetes, enfermedades cardíacas y presión arterial alta, inflamación crónica y enfermedades autoinmunes, resfriado y gripe, infecciones, piel enfermedades, enfermedades hepáticas y cáncer. Esto se puede lograr gracias a su capacidad para activar el sistema de defensa innato, aumentar la resistencia al estrés, adaptar los organismos al estrés, aumentar la recuperación de los daños inducidos por el estrés, proporcionar energía para combatir la fatiga, reducir el deterioro del sistema neuroendocrino-inmunitario asociado al envejecimiento. La Tabla 2 proporciona un Resumen de las características generales de los adaptógenos, que comprenden una categoría de suplementos nutricionales y herbales. productos medicinales.

## 2 | ANTECEDENTES DEL CONCEPTO ADAPTOGÉNICO

### 2.1 | Origen del concepto adaptógeno y su uso en la medicina oficial de la URSS

El término adaptógeno fue introducido en 1958 por el toxicólogo soviético Lazarev, quien lo aplicó al estimulante sintético dibazol (2-fenilimidazol) asumiendo que los adaptógenos aumentan la respuesta inespecífica.

resistencia de los organismos bajo condiciones de estrés resultando en un aumento de la resistencia, la energía y el rendimiento.<sup>6</sup> Esta suposición se basó en los resultados de estudios intensivos de *Schisandra chinensis* en la URSS durante la *Segunda Guerra Mundial*,<sup>64-66</sup> con el objetivo de encontrar una alternativa a los estimulantes utilizados por el ejército alemán y del Reino Unido para aumentar la atención y la resistencia de los pilotos.<sup>67</sup> El objetivo también era suministrar a las Fuerzas Armadas Soviéticas y la Industria Militar (soldados, pilotos, marineros y civiles involucrados en la producción de armas y materiales de guerra) estimulantes naturales fácilmente disponibles, presumiblemente extractos de bayas o semillas de *S. chinensis*.<sup>68</sup> El interés en *S. chinensis* (conocido como limonnik = лимонник en ruso) surgió de las investigaciones

etnofarmacológicas de Komarov (1895) y Arsenyev (1903-1907) en el extremo oriental de Siberia y el norte de Manchuria. Se determinó que las bayas y las semillas habían sido utilizadas por los cazadores nanai (nativos del extremo oriental de Siberia y de la Manchuria china, también conocidos como goldis o samagir) como tónico para reducir la sed, el hambre y el agotamiento y para mejorar la visión nocturna.<sup>69</sup>

CUADRO 3 Plantas adaptogénicas utilizadas en medicina oficial en la URSS/Rusia

Nombre de la planta	Productos	Monografía de la farmacopea
Aralia elata (Miq.) Parece (A. mandshurica Rupr. et maxim.)	Base	FS.2.5.0058.18
	Tintura	FS 42164793
	Extracto seco en tabletas	FS 42175581
Eleutherococcus senticosus (Rupr. y Maxim.) Maxim.	Rábanos y rizomas,	FS.2.5.0053.15
	Extracto líquido	FS.3.4.0009.18
Oplopanax elatus (Nakai) Nakai (Echinopanax elatum Nakai) Radices y rizomas,		FS 4231472
	Tintura	FS 42188782
Panax ginseng CA Meyer	Base	FS.2.5.0013.15
	Tintura	FS 42188682
Rhaponticum carthamoides (Willd.) Ijin	Rábanos y rizomas,	FS.2.5.0091.18
	Extracto líquido	FS 42199599
Rhodiola rosea L. (sinónimo de Sedum roseum (L.) Scop.)	Rábanos y rizomas,	FS.2.5.0036.15
	Extracto líquido	FS.3.4.0008.18
Schisandra chinensis (Turquía) Bail.	Frutas	FS.2.5.0081.18
	Semillas	FS.2.5.0082.18
	Tintura de semillas,	FS 42182290
	Tintura de frutas,	VFS 4211772
	Aceite de semillas en cápsulas	VFS 42342399

<sup>a</sup>Farmacopea Estatal de la Federación Rusa, 2018. <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (Fecha de acceso: marzo de 2016) 15, 2020).

Los primeros estudios sobre los efectos estimulantes y tónicos de *S. chinensis* se publicaron en la era de la Segunda Guerra Mundial. Revistas científicas.64–66 Durante los años 1960 y 1970, otros científicos soviéticos ampliaron la investigación de los adaptógenos a las plantas medicinales "rejuvenecedoras y vigorizantes" utilizadas tradicionalmente en China, Corea, Japón, Siberia y el lejano oriente de Europa. la URSS para una variedad de condiciones patológicas, incluidas enfermedades y sus síntomas como hipodinámica, astenia, dificultad para respirar, palpitaciones, insomnio, hemorragia, impotencia y diabetes.70–72

Los autores examinaron muchas plantas asumiendo que "los adaptógenos deben ser seguros y normalizar las funciones corporales" independientemente de la naturaleza de los factores estresantes" y en 1967, algunos se incorporaron a la práctica médica oficial en el URSS como medicamentos estimulantes del sistema nervioso central (SNC) y como tónicos para combatir la fatiga y los síntomas generales. debilidad durante la convalecencia por enfermedades infecciosas, quimioterapia y trastornos psiquiátricos, después de la cirugía, Envenenamiento, ataques cardíacos, isquemia, quimioterapia y trastornos psiquiátricos (Tabla 3). Extracto de *Rhodiola rosea* (*Rhodiola roseae* rhizomatum et radicum extractum liquidum) es un ejemplo de medicamento adaptógeno Se utiliza desde 1975 en la medicina oficial de la URSS/Rusia. Está indicado para "disminución del estado mental y físico". capacidades como debilidad, agotamiento, cansancio y pérdida de concentración, así como durante la convalecencia". El alcance de la investigación sobre adaptógenos realizada en la URSS fue enorme, con más de 1000 investigaciones farmacológicas y Estudios clínicos publicados en Rusia hasta 1982.

Extractos o compuestos más comunes aislados del Ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*), *Schisandra* (*S. chinensis*), ginseng (*Panax ginseng*) y raíz dorada (*R. rosea*). Todas las plantas adaptogénicas y Las preparaciones a partir de ellos han sido clínicamente probadas y aprobadas antes de su incorporación a la medicina oficial.

práctica. La lista de plantas adaptogénicas verdaderas aprobadas clínicamente con monografías farmacopéicas relacionadas se encuentra aquí. se presentan en la Tabla 3.

Independientemente de la indicación formal para su uso en medicina oficial como tónicos, los adaptógenos fueron ampliamente utilizados en:

- medicina deportiva para promover una recuperación más rápida después de un ejercicio intenso y un sobreesfuerzo,
- medicina del trabajo para la protección contra factores ambientales negativos, y
- medicina geriátrica con el objetivo de promover la salud mediante la prevención y el tratamiento de enfermedades y discapacidades en las personas mayores. adultos.

Estas áreas de uso práctico de los adaptógenos fueron de importancia socioeconómica en la URSS, una superpotencia.

donde los grandes logros en el espacio, el poder militar y los deportes han sido motivo de orgullo y especial

Atención. De hecho, los adaptógenos fueron utilizados en medicina espacial por los cosmonautas soviéticos durante largas misiones en la estación MIR, 73,74

así como por los marineros a bordo de barcos; en submarinos durante largas expediciones al Ártico, la Antártida o los trópicos;

y por pilotos y deportistas en múltiples condiciones de estrés como la hipoxia, la irradiación, el frío y la sobrecarga física y mental. Además, los adaptógenos

denominados "píldoras mágicas del Kremlin" y "elixir de la juventud" que aumentan la fuerza,

La resistencia y la longevidad eran populares entre los líderes ancianos de élite del Partido Comunista de la URSS, que gobernaba el país durante muchos años.

En conclusión, el concepto de adaptógenos se remonta a sus primeras definiciones proporcionadas por la Unión Soviética.

Los científicos Lazarev y Brekhman, y la introducción de productos medicinales a base de hierbas como medicamentos oficiales y en

La farmacopea estatal de la URSS.

## 2.2 | Antecedentes etnofarmacológicos

Los puntos clave del concepto adaptogénico definido por Brekhman y Dardymov en 1969 están en línea con los principios básicos de la TMS de China, Corea, Japón, India (Ayurveda) y Asia Central (Yunani).

Por ejemplo, se supone que algunos adaptógenos utilizados en la medicina tradicional china, Kampo y Ayurveda (por ejemplo, Ginseng, Ashwagandha, Andrographis, Bryony) deben tener efectos normalizadores, independientemente de la naturaleza de la

Los herbolarios se refieren a los adaptógenos como reconstituyentes, qi-tónicos, rasayanas o hierbas rejuvenecedoras. Las hierbas tónicas son Clasificados como los remedios herbales más buscados y de mayor valor en muchos sistemas tradicionales de curación como la medicina tradicional china.

y Ayurveda. Ambos sistemas tradicionales se basan en enfoques holísticos de los pacientes y el tratamiento, lo que sugiere

que el paciente es un individuo y no una enfermedad. La medicina holística se esfuerza por considerar a la persona en su totalidad, sugiriendo que solo se puede lograr una salud óptima mediante un tratamiento complejo de todos los desequilibrios (físicos, emocionales o espirituales) inducidos por factores ambientales.

En consecuencia, la terapia multiobjetivo con preparaciones a base de hierbas ha

Tiene acciones polivalentes sobre varios mediadores, efectores y sistemas reguladores, lo que presumiblemente lo convierte en el más eficaz.

Enfoque eficaz para el tratamiento de enfermedades complejas.

Ambos TMS tienen una noción similar de "energía vital de vida" y activación del cuerpo y la mente: el qi en la MTC y el

Prana en Ayurveda. Existen nociones similares en varias culturas, incluyendo el griego pneuma, el armenio zorutyun ( ), el polinesio

mana, el alemán od y el hebreo ruah. Prana también se conoce como fuerza vital, sutil,

o energía bioplasmática. A continuación se describen brevemente las raíces etnofarmacológicas del concepto adaptogénico.

### 2.2.1 | Medicinas tradicionales china, coreana y japonesa

La medicina tradicional china tiene unos 5000 años de antigüedad, por lo que miles de millones de personas en China (la población más grande del mundo, con unos 1400 millones de habitantes) la tienen. han sido tratados con estas medicinas herbales/botánicas durante siglos.

El núcleo del concepto de la medicina tradicional china es la teoría del yin y el yang, que consta de dos elementos naturales, complementarios y contrapuestos: fuerzas de polaridad opuesta que interactúan para formar un sistema dinámico en el que el todo es dual y mejor/superior que las partes reunidas. Según esta filosofía, todo tiene características tanto yin como yang (por ejemplo, la sombra no puede existir sin la luz), que están en equilibrio dinámico (balance); el yin es negativo/pasivo/

oscuro/femenino/agua, mientras que el yang es positivo/activo/brillante/masculino/fuego. Aunque el yin es más fuerte, siempre están en balance.

Podemos encontrar muchos ejemplos relevantes del equilibrio yin-yang cuando este concepto se aplica a la regulación de la homeostasis celular y del organismo<sup>75</sup> (p. ej., monofosfato de adenosina cíclico [cAMP] y monofosfato de guanosina cíclico [c-GMP], prostaciclina y tromboxano, sistemas nerviosos simpático y parasimpático, testosterona, cortisol). Por ejemplo, la relación testosterona/cortisol se asocia con el trastorno relacionado con el estrés.

síntomas como fatiga, disminución del rendimiento y recuperación deteriorada del síndrome de sobreentrenamiento en la medicina deportiva.<sup>76</sup> Los principales síntomas y signos del sobreentrenamiento se categorizaron<sup>77</sup> como:

- fisiológicas (fatiga crónica, disminución del rendimiento y de la fuerza muscular, dolor muscular, resistencia prolongada)
  - psicológicos (dificultad para concentrarse, inestabilidad emocional caracterizada por inquietud y excitación seguida de apatía y depresión),
- inmunológicos (inmunosupresión caracterizada por disminución de inmunoglobulinas sanguíneas y recuento de linfocitos,

disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos, aumento de la susceptibilidad a las infecciones),

- bioquímicos (disminución de testosterona libre y niveles elevados de cortisol, aumento de lactato y reducción de hemoglobina niveles en la sangre).

Todos estos síntomas de sobreentrenamiento en sujetos sanos bajo estrés, así como su estado de salud general, están en línea con un estado de salud deficiente<sup>78</sup> conocido en la MTC como "shanghuo" o "re-qi" (fiebre alta, fuego patológico, calor interno o energía excesiva asociada con el metabolismo energético), que se caracteriza por un declive general de la salud, corte de energía, debilidad, deterioro de las funciones fisiológicas y de la adaptabilidad (presumiblemente Xie-Huo en la MTC), lo que conduce a la aparición y progresión de enfermedades.<sup>79</sup> En otras palabras, "shanghuo"

<sup>79</sup> es un estado de resistencia reducida (o de mayor susceptibilidad) que conduce al estrés y a la progresión de las enfermedades. Es similar a la inflamación de bajo grado,<sup>80</sup> que afecta a sistemas de todo el cuerpo, como el neuroendocrino, el inmunológico (sistema de estrés), el cardiovascular y otros.

Según la medicina tradicional china, la aparición de enfermedades se debe tanto a factores externos (viento, frío, calor, humedad, sequedad, fuego) como Causas internas: la actividad emocional excesiva induce el desequilibrio yin-yang de las siguientes siete emociones: alegría, La ira, la ansiedad, la concentración, el dolor, el miedo y el susto. Las bacterias, los virus y los productos químicos no se consideran Causas. La mayoría de las personas cuya salud no se ve afectada por factores externos, pero en quienes la actividad emocional excesiva provoca un grave desequilibrio del yin y el yang, provoca un bloqueo del qi y afecta el funcionamiento de órganos vitales. Según la teoría de la medicina tradicional china, el "shanghuo" causado por el estrés emocional puede inducir insomnio, depresión y aumentar la susceptibilidad a enfermedades infecciosas y favorecen la enfermedad cardiovascular y la progresión tumoral. Por lo tanto, no sorprende la idea para prevenir y tratar trastornos inducidos por estrés causados por un desequilibrio yin-yang con un tratamiento profiláctico con plantas medicinales que se remontan a siglos atrás (por ejemplo, Weibing en China, Mibyeong en Corea,<sup>81</sup> y Mibyou en Japón.<sup>82</sup> Posteriormente, los conceptos subyacentes al tratamiento preventivo para la salud mediante adaptógenos (presumiblemente "fu zheng" en la medicina tradicional china para fortalecer la resistencia corporal o fortalecer el qi vital) se implementaron en la URSS bajo los nombres de Medical Fitness, Farmacosanacia y Valeology.<sup>83</sup>

Según la medicina tradicional china, el tratamiento de las enfermedades debe corregir la armonía y restablecer el qi y el equilibrio del yin y el yang. La calidad, cantidad y equilibrio del qi determinan el estado de salud y la longevidad. Los alimentos y el aire afectan la salud; Por lo tanto, la dieta y los ejercicios de respiración son de importancia primordial. Según el libro clásico del Divino Labrador De la Materia Médica, la monografía existente más antigua de la medicina tradicional china, preparada hace 4000 años, el P. ginseng tonifica el Qi primario y el qi de todos los órganos, en particular los de los pulmones y el bazo. Por lo tanto, se ha indicado para

deficiencia de qi en pacientes con respiración superficial, falta de aire, frío en las extremidades, sudoración profusa o debilidad y se ha utilizado para reducir los síntomas del estrés y la inflamación y retrasar el envejecimiento.<sup>84</sup>

Las plantas medicinales se consideran para el tratamiento de enfermedades y la recuperación de la energía vital, lo que se cree que el qi se disipa gradualmente a lo largo de la vida, por lo que es importante conservarlo mediante la dieta, el kung fu, los ejercicios de respiración y las medicinas a base de hierbas. Por ejemplo, la fatiga se debe a la deficiencia de qi, y el P. ginseng (hierba tónica) activa el qi y, por lo tanto, tiene efectos nutritivos en caso de [fatiga.47,85–88](#)

En la medicina tradicional china, todas las plantas medicinales conocidas se dividen en tres categorías: inferior, media y superior. Las formas más elevadas de medicina veneradas en China son las hierbas superiores (hierbas tónicas), que ayudan a curar y nutrir todo. La vida misma. Se cree que las hierbas superiores poseen propiedades restauradoras y se utilizan como tónicos generales para el Tratamiento de enfermedades y convalecencias. La planta medicinal de acción amplia más conocida en la medicina tradicional china es el ginseng.<sup>89,90</sup>

La actividad farmacológica del ginseng fue descrita por primera vez en el siglo I por un autor desconocido. Según sus registros, el ginseng mejora la actividad mental y la agudeza visual, disipa los factores patógenos, aumenta la longevidad y, con una ingesta a largo plazo, tonifica cinco órganos vitales del cuerpo (bazo, pulmón, corazón, riñón e hígado). Según otras antiguas opiniones escritas por Hongjing Tao (456-536 d. C.), el ginseng se puede utilizar para mejorar Función cognitiva; mejora la circulación sanguínea; alivia la sed y la sensación de soledad; y cura la frialdad interna, el dolor. en el pecho o el abdomen, vómitos y diarrea. Estos y otros efectos beneficiosos del ginseng también se han Descrito en otros libros de texto médicos más completos y exhaustivos, incluido el tratamiento de la debilidad general. y fatiga.

El "Kampo" (Medicina Académica Tradicional Japonesa) se desarrolló en las islas japonesas a partir de alrededor del año 500 d. C. sobre la base de la Medicina China Antigua (MCA), el sistema ancestral común del Kampo japonés, la Medicina Coreana (MCC) y la Medicina Tradicional China (MTC). Los desarrollos independientes posteriores y la influencia europea en la El siglo XVI dio lugar a una evolución cultural divergente que estableció al Kampo como un TMS independiente y distinto de otros sistemas. A lo largo de los últimos siglos, se han desarrollado diferencias filosóficas fundamentales.<sup>91</sup> Kampo es principalmente Basado en la recopilación sistemática de historias clínicas, conocimiento empírico del efecto de la preparación de Kampo. Como Kampo está regulado por el gobierno japonés, las prescripciones de Kampo (como productos farmacéuticos terminados) están incluidas en la Farmacopea Japonesa (JP) y cubiertas por el seguro nacional de salud. Cada fórmula de Kampo está indicada para individuos con los mismos "patrones de síntomas" (sho), según el estado patológico de un individuo.<sup>91</sup>

Una clase especial de prescripciones de Kampo con una estrecha similitud con el concepto adaptogénico son las llamadas "preparaciones de apoyo" o Hozai. El término hozai se utiliza para describir las preparaciones que se aplican para detener o Revertir parcialmente los síntomas de debilidad física y enfermedades degenerativas. Hozai puede emplearse en casos de dolencias típicamente geriátricas pero también en cualquier otro caso de decadencia física.<sup>92,93</sup>

La explicación tradicionalmente aceptada para la actividad de las medicinas Kampo, incluido el Hozai, fue resumida en el siglo XVIII d.C. por el filósofo Yoshimasu Todo (1702-1773), quien afirmó que las propiedades curativas y tóxicas Los efectos son dos fases del mismo proceso; dado que las enfermedades se desencadenan por un envenenamiento no controlado, el paciente tiene ser curado por un envenenamiento positivo y desafiante. Este envenenamiento controlado inicia una reacción de regeneración que elimina la toxicidad del cuerpo, restaurando así la salud del paciente.<sup>94</sup> En este contexto, hozai y adaptógenos son similares ya que los adaptógenos son eustrésicos (es decir, estresores buenos) que actúan como miméticos suaves del estrés o vacunas contra el estrés que inducen una [respuesta protectora contra el estrés.12,14,27,60,95](#) lo cual está en línea con los conceptos básicos de la medicina Kampo.<sup>91</sup> La relación de los dos conceptos se ilustra con la raíz de P. ginseng, uno de los adaptógenos clásicos de la URSS.<sup>8</sup> Este es un componente esencial de los medicamentos de la mayoría de las preparaciones de Hozai (Tabla 4).<sup>96</sup> Las dos principales prescripciones de la categoría hozai son Juzentaihoto<sup>97</sup> y Hochuekkito<sup>98</sup> (Tabla 4).

Ambas formulaciones se utilizan principalmente en casos de dolencias geriátricas y deterioro físico.<sup>93</sup> Juzentaihoto también se utiliza para úlceras por decúbito, enfermedad por radiación, artritis reumatoide, terapia de apoyo en el cáncer y para reducir los efectos adversos del tratamiento quirúrgico y la quimioterapia. Las indicaciones dadas por el seguro nacional de salud japonés para Hochuekkito están relacionadas con el vigor general, la anorexia, la miastenia gravis, la gastritis crónica y la dermatitis atópica.<sup>99,100</sup>



CUADRO 4 Medicamentos crudos y sus respectivas dosis diarias (g) en las dos prescripciones tradicionales de Kampo Hozaia

Juzentaihoto (nombre japonés)	Hochuekkito (nombre japonés)
ShiQuanDaBuTang (nombre chino)	Bu-Zong-Yi-Qi-Tang (nombre chino)
Sipjeondaebotang (nombre coreano)	Bojungkigitang (nombre coreano)
Decocción para tonificar el medio y aumentar el Qi	Decocción tonificante
<a href="https://kampo.ca/herbsformulas/formulas/juzentaihoto/">https://kampo.ca/herbsformulas/formulas/juzentaihoto/</a>	<a href="https://kampo.ca/herbsformulas/formulas/hochuekkito/">https://kampo.ca/herbsformulas/formulas/hochuekkito/</a>
Raíz de ginseng—3	Raíz de ginseng—4
Base del astrágalo: 3	Base del astrágalo—4
Radix de Glycyrrhizae—1,5	Radix de Glycyrrhizae—1,5
Angelicae sinensis Raíz—3	Angelicae sinensis Raíz—3
Rizoma de <i>Atractylodis macrocephalae</i> —3	Rizoma de <i>Atractylodis macrocephalae</i> —4
<i>Paeoniae Radix</i> —3	<i>Radix bupleurico</i> —2
Corteza de canela—3	Fructus de azufaifo—2
Rizoma de <i>Ligusticum</i> —3	Rizoma de <i>Zingiberis</i> —0,5
Esclerocio <i>Poriae Cocos</i> —3	Rizoma de <i>Cimicifugae</i> —1
<i>Rehmanniae Radix preparata</i> —3	Pericarpio de <i>Citri reticulatae</i> —2

<sup>a</sup> La dosis diaria correspondiente es de 7,5 g de extractos secos en productos farmacéuticos terminados representativos (JP: The Japanese Pharmacopea). Las autoridades reguladoras japonesas consideran que ambas formulaciones son eficaces y están disponibles como productos farmacéuticos terminados de igual calidad que los medicamentos a base de plantas tradicionales registrados en la UE cobertura del Seguro Nacional de Salud Japonés.

Las indicaciones occidentales, para las que se utilizan con mayor frecuencia los hozai en Japón, están relacionadas con la caquexia,<sup>101,102</sup> una pérdida de masa muscular esquelética que difiere de la pérdida de peso debido a la desnutrición, la anorexia nerviosa o la anorexia debido a depresión o sarcopenia (pérdida muscular relacionada con el envejecimiento).

En conclusión, shanghuo, un estado de resistencia disminuida al estrés, se puede tratar con lo que, primero en la Unión Soviética/ La literatura rusa ha etiquetado a las plantas adaptogénicas como tales y ha aumentado la resistencia no específica a el estrés; el equilibrio yin-yang, sinónimo de homeostasis (véase la siguiente sección de este capítulo); y la energía vital o qi, que tiene un significado similar al de adaptabilidad o estado de resistencia no específica. El concepto de hozai es muy similar, al concepto adaptogénico, particularmente en el contexto de sus modos de acción como eustréstores (es decir, estresores buenos), y como miméticos suaves del estrés o vacunas contra el estrés que inducen una respuesta protectora contra el estrés; su uso sistemático en La gerontología podría ser muy beneficiosa, como ya se ha demostrado en Japón.

El uso multipropósito de adaptógenos (ginseng) en numerosas afecciones sugiere su efecto no específico y normal. efectos nocivos para los organismos. El uso tradicional del ginseng por parte de miles de millones de personas durante siglos es un importante argumento a favor de que no es tóxico, es inocuo y no influye en las funciones corporales normales más que necesario.

## 2.2.2 | Ayurveda

El Ayurveda es un sistema de medicina convencional con tratamientos variados, que se originó hace más de 3 milenios en Asia meridional.<sup>103</sup> En la filosofía ayurvédica, el concepto central es la teoría Tridosha, que sugiere que la buena salud

ocurre cuando hay un equilibrio dinámico entre tres fuerzas dinámicas fundamentales o dosh llamadas Vata, Pitta, y Kapha.

o Vata es la combinación de aire y agua, que está asociada con la función del sistema nervioso.

El desequilibrio provoca dolor, insomnio e incapacidad para concentrarse y permanecer concentrado en la tarea.

o Pitta es la combinación de fuego y agua, y está asociado con la bilis, la digestión y el metabolismo.

o Kapha es la combinación de agua y tierra, y está asociado con la mucosa, la lubricación y el transporte.

nutrientes en el sistema arterial.

Según la teoría ayurvédica, la energía vital, Prana, llega del aire al cerebro a través de la respiración.

El prana se asienta en el cerebro y gobierna las emociones, la memoria y otras funciones de la mente. También rige el funcionamiento del corazón y entra al torrente sanguíneo para controlar todos los órganos vitales.

En Ayurveda, las plantas conocidas como rasayana se utilizan como rejuvenecedoras y para mejorar la salud general de cualquier persona que se someta a este tratamiento. La palabra rasayana significa literalmente el camino que toma el rasa (rasa: el tejido o plasma primordial; ayana: camino). Según el Ayurveda, las cualidades del rasadhātu influyen en la salud de otros dhatus (tejidos) del cuerpo, ya que es el más primario en función y funciona como la unidad básica. De ahí que cualquier planta medicinal o formulación que mejore la calidad del rasa (rasayanas), fortalezca o promueva la salud de todos los tejidos.

Además de promover la buena salud, aumentar la capacidad de concentración, mejorar la memoria y el estado de ánimo, un efecto importante de la terapia rasayana es aumentar la resistencia a las enfermedades.<sup>104</sup> El efecto rasayana no es un efecto específico acción farmacológica, sino más bien una respuesta compleja que opera a través de un mecanismo holístico integral regulación de la homeostasis.

Las especies más comúnmente utilizadas en Ayurveda como rejuvenecedoras incluyen:

o Ashwagandha—*Withania somnifera* (L.) Dunal o Kalmegh

—*Andrographis paniculata* (Burm. F.) Wall. Ex. Nees. o Yasthimadhu (regaliz)

—*Glycyrrhiza glabra* L.

o Satavari—*Asparagus racemosus* Willd o Tulsi

(albahaca santa)—*Ocimum tenuiflorum* L. (sin.: *Ocimum sanctum* L.) o Pipul (Pimienta)

—*Piper longum* L.

o Guduchi—*Tinospora cordifolia* Miers

o Amla—*Emblica officinalis* Gaertn

o Haritaki—*Terminalia chebula* Retz.

*W. somnifera* se utiliza en Ayurveda para promover la salud y la longevidad, retrasar el proceso de envejecimiento y revitalizar el cuerpo, reduciendo la ansiedad y creando una sensación general de bienestar. Estas aplicaciones tradicionales de *W. somnifera* se deben a una amplia gama de efectos farmacológicos observados en estudios preclínicos recientes en animales y ensayos clínicos en humanos, incluidos efectos ansiolíticos, sedantes, antiinflamatorios, analgésicos, inmunomoduladores, antioxidantes, cardiopulmonares e hipotensores.<sup>105</sup>

*A. paniculata*, "el rey de los amargos", se utiliza en el Ayurveda y otros sistemas de atención médica tradicionales de la India.

China y otros países asiáticos tienen numerosos usos medicinales, por ejemplo como antipirético eficaz.

Tratamiento contra una variedad de enfermedades infecciosas, incluyendo bronquitis, amigdalitis, tuberculosis, malaria e infecciones.

Fiebre tifoidea, infección urinaria con micción dolorosa y difícil, disentería, disentería bacilar, colitis, dispepsia,

hepatitis, úlceras en la boca, cólicos, otitis, vaginitis, enfermedad inflamatoria pélvica, varicela, ántrax, llagas y

Eczema. La planta es eficaz contra las mordeduras de serpientes venenosas, quemaduras e infecciones traumáticas. Eficacia para la profilaxis

y tratamiento sintomático de infecciones de las vías respiratorias superiores como el resfriado común, la bronquitis no complicada

La sinusitis y la faringoamigdalitis, las infecciones del tracto urinario y la diarrea aguda han sido respaldadas por estudios clínicos.<sup>4</sup>

La raíz de la planta de regaliz (*Glycyrrhiza* sp.) también es una droga rasayana muy conocida en Ayurveda, principalmente debido a actividades antiinflamatorias, antivirales y antimicrobianas.

En Ayurveda, *A. racemosus* se utiliza como medicina rasayana y se reconoce que promueve la salud física y mental. salud. Su amplia gama de efectos terapéuticos como antitussivo, antiplasmódico, antileishmanial, antibacteriano, Es probable que sus actividades inmunomoduladoras y adaptogénicas estén asociadas con efectos hepatoprotectores, diuréticos, antiulcerosos, antidiarreicos, tónicos prenatales, cardioprotectores, anticancerígenos, antiepilépticos y antidepressivos.<sup>106,107</sup> Sin embargo, Muchas de estas afirmaciones terapéuticas van mucho más allá de los conceptos médicos preventivos.

En Ayurveda, *P. longum* se utiliza en hepatoesplenomegalia, trastornos respiratorios como asma, tos crónica, tuberculosis, trastornos de la piel, hemorroides, diabetes y anemia. También es beneficioso en caso de fiebre e infecciones, incluida la fiebre tifoidea, y tiene efectos analgésicos en casos de dispepsia, infestación por lombrices y dolor abdominal. También se le atribuyen propiedades afrodisíacas. Propiedades. *P. longum*, *P. nigrum* y *Zingiber officinalis* se combinan en la formulación ayurvédica Trikatu, que es Eficaz en diversas enfermedades. Aumenta la acción de otros fármacos al aumentar la biodisponibilidad, ya que la piperina es el principal compuesto biomarcador.<sup>108</sup>

En Ayurveda, *Guduchi* (*T. cordifolia*) es eficaz contra diversas infecciones para reforzar la inmunidad, especialmente en período de convalecencia, ya que posee propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias. También es útil para dispepsia, anorexia, trastornos hepáticos, disentería y lombrices, y se prescribe para anemia, diabetes mellitus, gota y artritis reumatoide.

En Ayurveda, *E. officinalis* se utiliza para el tratamiento de la úlcera péptica, dispepsia, motilidad gastrointestinal alterada (diarrea, estreñimiento, vómitos) y síntomas de pancreatitis, hemorroides, trastornos hepáticos, diabetes, tuberculosis y otras infecciones pulmonares. Tiene efectos antiinflamatorios y antiestrés. El consumo regular de frutos de *E. officinalis* ha demostrado Se recomienda su uso para el mantenimiento general de la salud y la prevención de la enfermedad. La aplicación externa se prescribe para la alopecia o calvicie, el dolor de muelas y las afecciones oftálmicas.<sup>109</sup>

*T. chebula* se considera digestiva y fortalece los tejidos, en particular los órganos de los sentidos. Depura sangre y tiene acción laxante y antipirética. Se prescribe para dispepsia, hemorroides, hepatoesplenomegalia, síndrome del intestino irritable y disfunción cardíaca. *Triphala*, una formulación que contiene partes iguales de *E. officinalis*, *T. chebula*, y *T. bellerica*, se utiliza como laxante y como calmante general, ya que mantiene el equilibrio de Vata, Pitta y Kapha.

Las prácticas modernas derivadas del Ayurveda ahora se clasifican como un tipo de medicina complementaria o alternativa. medicina, especialmente en el Norte Global.

En conclusión, la filosofía fundamental de la medicina ayurvédica, particularmente en el contexto de la regulación de la homeostasis del sistema de estrés (complejo neuroendocrino-inmunológico, ver más abajo), la resistencia no específica (energía vital = prana), los efectos farmacológicamente pleiotrópicos o polivalentes y los efectos antienvjecimiento de los adaptógenos es muy similar al concepto de adaptógenos.

### 2.2.3 | Impacto de la antigua Grecia, Roma y el TMS medieval de Asia central

Yunani o Unani es el término que designa la medicina tradicional parsíarabe que se practica en el subcontinente indio y en Cultura musulmana en Asia central y meridional. El término deriva del griego árabe y tiene origen helenístico.

Basado en las enseñanzas de los médicos griegos Hipócrates, Dioscórides y Galeno Unani, fue desarrollado y enriquecido por Abu-Ali Ibn Sina (Avicena), Amirdovlat y otros médicos y filósofos medievales.<sup>110</sup>

Por ejemplo, Amirdovlat dedicó una atención considerable a aquellas plantas medicinales que tenían propiedades antitóxicas (lavanda, caléndula, hierba de San Juan) y tónicas (*lavandula angustifolia*, brionia). Amirdovlat utilizaba la brionia, la planta medicinal sagrada, como panacea para todas las enfermedades, para prevenir el envejecimiento prematuro y mantener una buena salud y vitalidad.<sup>111,112</sup>

En tiempos precristianos, la raíz de *Bryonia alba* L. era un objeto oculto en Armenia (Loshtak en armenio), donde se usaba como medicamento para todas las enfermedades.<sup>113,114</sup> Ha sido referenciada por los científicos de la antigua Grecia (Dioscórides, Hipócrates, Teofrasto), Roma (Celsius, Columela, Galeno, Plinio) y Asia (Amirdovlat, Avicena), y fue estudiada en la tesis de Jensen de 1914.<sup>114,115</sup> La raíz de *Bryonia* se ha utilizado para tratar una amplia gama de afecciones y

Trastornos que incluyen fatiga, gota, artritis, reumatismo, neuralgia, dolor, psoriasis, abscesos, alergias, lepra, Edema, bronquitis, pleuresía, asma, tuberculosis, amigdalitis, inflamación pulmonar, tos, gripe, fiebre, ciática, úlceras, enfermedades gastrointestinales, enfermedades del hígado, cáncer, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, epilepsia, trismo, parálisis, histeria, locura, insomnio e impotencia. También se ha utilizado como laxante, catártico, lactogénico, antihelmíntico, diurético, expectorante y abortivo, así como cosmético para eliminar manchas, granitos, verrugas, puntos negros y hematomas; para prevenir reacciones alérgicas y para prevenir la caída del cabello.<sup>110,111,114</sup>

El extracto de Bryonia se integró en la medicina oficial como un fármaco tónico y adaptógeno en Armenia, Rusia, Ucrania y Bielorrusia en la década de 1990 del siglo XX y la primera década del siglo XXI.<sup>114</sup> Las preparaciones de extracto de raíz de Bryonia alba L. (comprimidos "Loshtak") fueron registradas como medicamentos por la Federación de Rusia en 2002, Bielorrusia en 2003, Ucrania en 2007 y Armenia en 1992 y 2003 como adaptógeno y tónico en astenia; agente para disminución de la resistencia a las infecciones; mantenimiento de la capacidad de trabajo, la coordinación y la actividad mental; y prevención del estrés, la toxicidad y los trastornos inducidos por la radiación y la quimioterapia, etc.

En conclusión, las experiencias en la antigua Grecia, Roma y el TMS medieval de Asia Central, particularmente en lo que respecta a Los efectos multitarea de las plantas medicinales como panacea para todas las enfermedades se pueden expresar utilizando la medicina moderna. concepto de adaptógenos y sus beneficios en dosis bajas para prevenir el envejecimiento prematuro y mantener una buena salud y vitalidad.

## 2.2.4 | Tradiciones europeas y elementos racionales fundamentales de la homeopatía

La idea básica de la homeopatía supone que una sustancia en dosis altas provoca el síntoma de una enfermedad en un paciente sano. sujetos, mientras que cura síntomas similares en la enfermedad si se aplica en dosis bajas.

Los preparados homeopáticos se elaboran a partir de ingredientes que, en forma no diluida, provocan síntomas similares a la enfermedad que se pretende tratar. Estos ingredientes se diluyen repetidamente, agitándose en cada etapa (Tabla 5).

Los meópatas consideran que esta técnica previene los efectos secundarios y mejora la capacidad de los preparados para amplificar un efecto. respuesta y genera propiedades curativas, incluso para ingredientes que son químicamente inactivos o que están tan diluidos que no queda nada del material original. Si bien las preparaciones de alta potencia (es decir, altamente diluidas)

No se pueden evaluar utilizando conceptos y métodos biocientíficos, los de menor potencia pueden ejercer efectos relevantes. efectos farmacológicos y toxicológicos.

Las preparaciones homeopáticas generalmente no están probadas ni reguladas bajo las mismas leyes que los medicamentos convencionales. El uso varía desde sólo el 2% de las personas en Gran Bretaña y Estados Unidos que usan la homeopatía en un año, hasta el 15% en India, donde la homeopatía ahora se considera parte de su medicina tradicional. Los medicamentos homeopáticos son generalmente considerado seguro, con raras excepciones.

TABLA 5 Escalas de dilución y potencia homeopática

Escalas de dilución	Potencia homeopática
Tintura madre	
1 vol de tintura + 9 vol de disolvente = D1	1X
1 vol de D1 + 9 vol de disolvente = D2	2X
1 vol de D2 + 9 vol de disolvente = D3	3 veces
1 vol de tintura + 99 vol de disolvente = C1	1 hora
1 vol de C1 + 99 vol de disolvente = C1	2 horas

Nota: Las preparaciones obtenidas por dilución de solución 1 M (6,02 x 10<sup>23</sup> moléculas por L) en potencias superiores a D24 no contienen en realidad una sola molécula activa.

Sin embargo, los homeópatas han sido criticados por poner en riesgo a los pacientes al aconsejarles que eviten los medicamentos convencionales. tratamientos médicos.

Según la teoría homeopática, la eficacia y seguridad de una misma planta depende significativamente de cuándo y dónde se recogió y cómo se procesó. Por ejemplo, se utilizan raíces de verano recién recolectadas de *Bryonia* en la tintura homeopática *Acofit* y está indicada en lumbago, neuromielitis y radiculomiositis, mientras que el 20% de El extracto etanólico y el polvo seco de las raíces se reconocen como un tratamiento para la bronquitis, la pleuresia, el asma, la tos ferina y otros trastornos inflamatorios.<sup>114–118</sup> Las tabletas y los gránulos homeopáticos se utilizan en los Estados Unidos. Estados Unidos, Inglaterra, Francia, Alemania y Rusia para el tratamiento del dolor reumático y el dolor de cabeza; inflamación aguda de la pleura y el abdomen; y fiebre e infecciones virales (principalmente en combinación con *Aconitum*, es decir *Bryaconel Heel*, 1994). Diversas preparaciones de raíces de *Bryonia* se utilizan para aliviar el dolor muscular y disminuir los síntomas del asma y la epilepsia.<sup>116,119</sup>

Además de la homeopatía, otras tradiciones también prestan mucha atención a la autocuración y al afrontamiento de los efectos adversos. La medicina antroposófica es una tradición médica complementaria fundada en la década de 1920 por Rudolf Steiner,<sup>120</sup> quien abogó por el uso de *Viscum album L.* (el muérdago europeo de bayas blancas) en el cáncer.<sup>121</sup>

Enfoque holístico de la medicina centrado en garantizar que las condiciones para la salud estén presentes en una persona.

Las terapias antroposóficas tienen como objetivo mejorar la capacidad de curación de un organismo de acuerdo con la adaptabilidad. concepto y el concepto de homeostasis adaptativa, como se explica a continuación.

*V. album L.*, una planta hemiparásita obligada que crece en manzanos, perales, ciruelos, espinos, hayas, sauces y álamos. El muérdago, que se encuentra en el arce, el liquidámbar, el roble, el almendro, el olmo, el pino, el abeto, el enebro y el eucalipto, exhibe propiedades inmunoestimulantes, antiinflamatorias, analgésicas, antioxidantes, antiglicémicas, antihipertensivas y neuroprotectoras.<sup>122</sup> En dosis alopáticas, las preparaciones de muérdago (jugo fresco, tinturas y decocciones de varias partes) se utilizan en varios países (Armenia, Rusia, Ucrania, Bulgaria, República Checa) para tratar la tos, los huesos rotos, la diarrea, la artritis reumatoide, la artritis y la artritis. matismo, gota, inflamación de los ganglios linfáticos, heridas y úlceras, así como remedios hipotensores, antiateroscleróticos, antiosteoartritis, analgésicos, sedantes y antiepilépticos.<sup>123</sup> Vale la pena señalar que el muérdago que crece en Los distintos árboles se utilizan para distintos fines. Por ejemplo, el muérdago que crece en el sauce se utiliza principalmente como sedante. Mientras que el muérdago que crece en el peral se utiliza en medicina cardiovascular, y el que crece en el espio se utiliza como fármaco hipotensor.<sup>123</sup>

En dosis homeostáticas, las preparaciones de muérdago *Iscador*, *Eurixor*, *Helixor*, *Abnoba-viscum* e *Isorel* estandarizadas por el contenido de lectina 1 de muérdago (1 ng/kg) se utilizan ampliamente en Europa como terapias adyuvantes alternativas contra el cáncer de colon, oral, de pulmón, de páncreas y de mama.<sup>124</sup> Los extractos de muérdago estimulan la inmunidad, retrasan la aparición de tumores y mejoran la inmunidad. progresión, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia y la esperanza de vida de los pacientes con cáncer ayudándolos a afrontar la enfermedad. fatiga, sueño, agotamiento, energía, náuseas, vómitos, apetito, depresión, ansiedad, capacidad de trabajo y bienestar emocional y funcional.<sup>125–128</sup> El tratamiento con muérdago también alivia los efectos adversos de las quimioterapias.<sup>129</sup> En conclusión, la misma sustancia puede tener efectos de reversión dependientes de la

dosis.<sup>130</sup> En pequeñas dosis, puede activar

Los adaptógenos actúan sobre los sistemas de defensa y presentan efectos beneficiosos/curativos, mientras que en dosis altas pueden inhibir el sistema de defensa y ser perjudiciales para el organismo. La relación dosis-efecto en "forma de campana" es común para los adaptógenos, que tienen altos índices terapéuticos (relación dosis efectiva:dosis tóxica). Además, las plantas medicinales tóxicas en pequeñas dosis activan el sistema de defensa. los sistemas de defensa del cuerpo, en particular el sistema inmunológico, para hacer frente al cáncer y otras enfermedades asociadas con Inmunidad suprimida. Los adaptógenos activan de manera similar los sistemas de defensa del cuerpo, pero en dosis no tóxicas para los humanos.

## 2.3 | Antecedentes fisiológicos del concepto adaptogénico

El concepto de adaptógenos se basa en la teoría del estrés y la homeostasis de Hans Selye. La palabra "estrés" es

Se utiliza comúnmente en numerosas afecciones y tiene significados muy diferentes en la vida diaria. En esta revisión, utilizamos definiciones comúnmente aceptadas de estrés, homeostasis, respuesta adaptativa al estrés y homeostasis adaptativa<sup>131</sup>

CUADRO 6 Definiciones de estrés, sistema de estrés, homeostasis, adaptación, adaptabilidad, resiliencia, homeostasis adaptativa, respuesta adaptativa al estrés (hormesis), sistema adaptativo al estrés y vías de señalización adaptativa

- El estrés es un estado de homeostasis amenazada.<sup>132</sup> Dependiendo de la gravedad y la duración, el estrés puede tener un impacto muy diferente en el organismo, desde beneficioso hasta dañino: el eustrés crónico (muy poco estrés) y el estrés agudo (estrés óptimo) inician una respuesta beneficiosa al estrés adaptativo, mientras que cuando el estrés aumenta más allá de un cierto nivel (distrés agudo (demasiado estrés) y estrés crónico (burnout)) conduce a efectos nocivos para la salud y puede causar numerosas enfermedades. En este contexto, los adaptógenos actúan como eustrés crónico activando la respuesta adaptativa al estrés, la resiliencia y la supervivencia general.
- El sistema de estrés es el complejo neuroendocrino-inmunológico. El sistema de estrés adaptativo incluye todos los sistemas fisiológicos involucrados en el proceso de adaptación al estrés.<sup>133</sup>
- La homeostasis es un equilibrio dinámico complejo/estado estable, mantenido por procesos fisiológicos coordinados en el organismo.<sup>132,134</sup> En otras palabras, la homeostasis es la capacidad de un organismo o célula viva de mantener el estado de equilibrio interno a pesar de los cambios en las condiciones que lo rodean, mientras que el estrés es la incapacidad temporal de mantener este estado estable.
- La adaptación como un proceso activo de respuesta a los desafíos que incluye cambios conductuales, fisiológicos, estructurales y cambios genéticos sobre impactos ambientales que están más allá de los rangos biológicamente adecuados.<sup>135</sup>
- La adaptación es el resultado de un proceso de adaptación cuando se logra un resultado positivo, es decir, la supervivencia y la reproducción, frente a la adversidad. La adaptación es un estado que tiene capacidad de adaptación.<sup>136</sup>
- La adaptabilidad es la capacidad de un organismo para alterarse a sí mismo o sus respuestas a las circunstancias o al entorno modificados. La adaptabilidad muestra la capacidad de aprender de la experiencia y mejora la aptitud del alumno como competidor.<sup>137</sup>
- La resiliencia es la capacidad de mantener o volver rápidamente a un equilibrio físico y psicológico estable a pesar de experimentar eventos estresantes.<sup>138</sup>
- La homeostasis adaptativa se define como los ajustes reversibles transitorios del rango homeostático en respuesta a la exposición a moléculas o eventos de señalización.<sup>131</sup> La homeostasis adaptativa es la capacidad celular u orgánica de ajustar el rango homeostático en respuesta a adaptógenos herbales.<sup>17</sup> En este contexto, los adaptógenos aumentan el rango homeostático al nivel de la homeostasis adaptativa, activando la respuesta al estrés adaptativo, lo que resultó en una mayor resiliencia y supervivencia general, Figura 1.
- Síndrome de adaptación general: respuesta trifásica que incluye reacciones no específicas (atrofia del timo, glándulas suprarrenales, hiperplasia, ulceración de estómago, aumento de la secreción de cortisol y catecolaminas, etc.) de los organismos evocados al estrés: (i) fase de alarma, (ii) fase de resistencia no específica, tras la cual desaparecen los síntomas, y (iii) fase de agotamiento, cuando reaparecen los mismos síntomas, seguidos de la muerte.<sup>139,140</sup> • La respuesta adaptativa al estrés (hormesis) es la capacidad de una célula, tejido u organismo para resistir mejor el daño del estrés mediante la exposición previa a una menor cantidad de estrés, se conoce como respuesta adaptativa. Se observa en todos los organismos en respuesta a varios agentes citotóxicos diferentes.

(Tabla 6) La exposición repetida a dosis bajas de estrés induce una mayor resistencia de las células y los organismos a exposición posterior al estrés, lo que da lugar a una adaptación que favorece la supervivencia. Este fenómeno de adaptación al estrés repetitivo de bajo nivel fue descrito por primera vez por Hans Selye en 1936.

La supervivencia de los organismos y la resistencia al estrés dependen de la adaptabilidad, y la homeostasis adaptativa es la umbral que determina la tolerancia innata de un organismo a un nivel dado de estrés (Figura 1).

En los últimos años, nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes a los beneficios para la salud de los compuestos dietéticos naturales ha mejorado considerablemente. Según conceptos modernos, las plantas sintetizan en sus partes más susceptibles (flores, raíces y hojas) metabolitos secundarios especiales para la autoprotección contra microorganismos, insectos y otras plagas, así como para mitigar las condiciones ambientales nocivas.<sup>142–144</sup> En los animales que utilizan plantas como su principal fuente de nutrientes, Se han desarrollado múltiples mecanismos para contrarrestar los efectos potencialmente venenosos de las fitotoxinas. Los compuestos naturales no son nocivos para los humanos en dosis bajas, pero pueden inducir respuestas de estrés celular leves.<sup>145</sup> La capacidad de los metabolitos secundarios de las plantas para activar la vía de respuesta al estrés celular adaptativo en el cuerpo humano es uno de sus mecanismos de acción esenciales.<sup>142,144</sup>

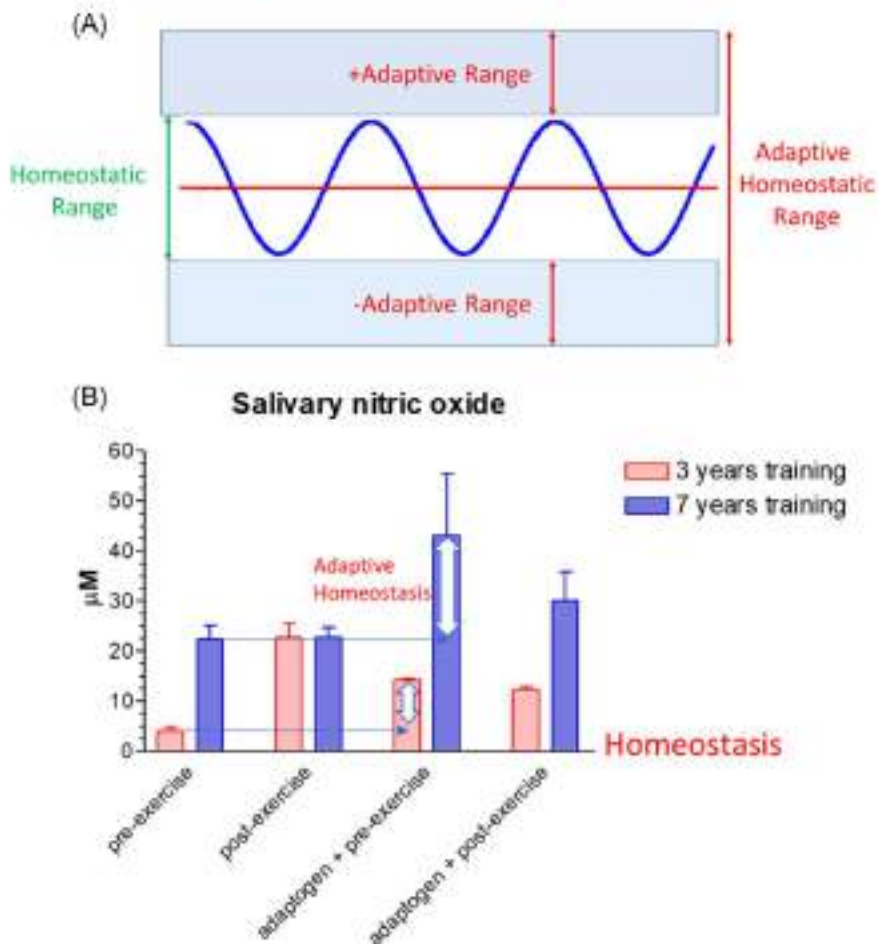


FIGURA 1 (A) La homeostasis adaptativa se definió como los ajustes reversibles transitorios del rango homeostático en respuesta a la exposición a moléculas o eventos de señalización. Cualquier función o medición biológica oscila alrededor de una media o mediana, dentro de un rango homeostático que se considera "normal" o fisiológico, actualizado a partir de la Referencia [131]. (B) Los adaptógenos y el ejercicio físico ajustan el rango homeostático del óxido nítrico salival. Efectos del ejercicio físico y los andrógenos sobre el nivel de óxido nítrico en la saliva de deportistas entrenados regularmente durante 3 y 7 años<sup>141</sup> [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

Este fenómeno ha sido categorizado como hormesis o como respuesta adaptativa al estrés, precondicionamiento.<sup>146,147</sup> Los múltiples mediadores del sistema de señalización del estrés (el complejo neuroendocrino-inmune), incluyendo diferentes factores de crecimiento, antioxidantes y proteínas resistentes al estrés como las proteínas de choque térmico (Hsps), están involucrados en las respuestas inducidas por el estrés de los sistemas de defensa innatos y adaptativos.<sup>17,148,149</sup> Sugerimos que los adaptógenos son la primera línea de metabolitos secundarios de las plantas que activan las vías de respuesta adaptativa al estrés<sup>17</sup> (Figura 2).

La respuesta adaptativa al estrés es importante en la maduración celular, y el estrés leve desencadena mecanismos de reparación, y mantenimiento para proteger las células contra estreses posteriores, mientras que el estrés crónico induce un fallo progresivo de estos mecanismos, lo que conduce a la senescencia celular, el envejecimiento y la muerte.<sup>150</sup> Con el mantenimiento celular en exceso, El organismo puede seguir protegiéndose de la inflamación crónica, que causa una variedad de enfermedades graves.

enfermedades particularmente relacionadas con el envejecimiento.

La respuesta adaptativa al estrés es un mecanismo de supervivencia. Todas las funciones de los sistemas corporales (por ejemplo, cardiovascular, inmunológico, nervioso, endocrino, gastrointestinal y digestivo) están reguladas por unos 30.000 genes y fragmentos de

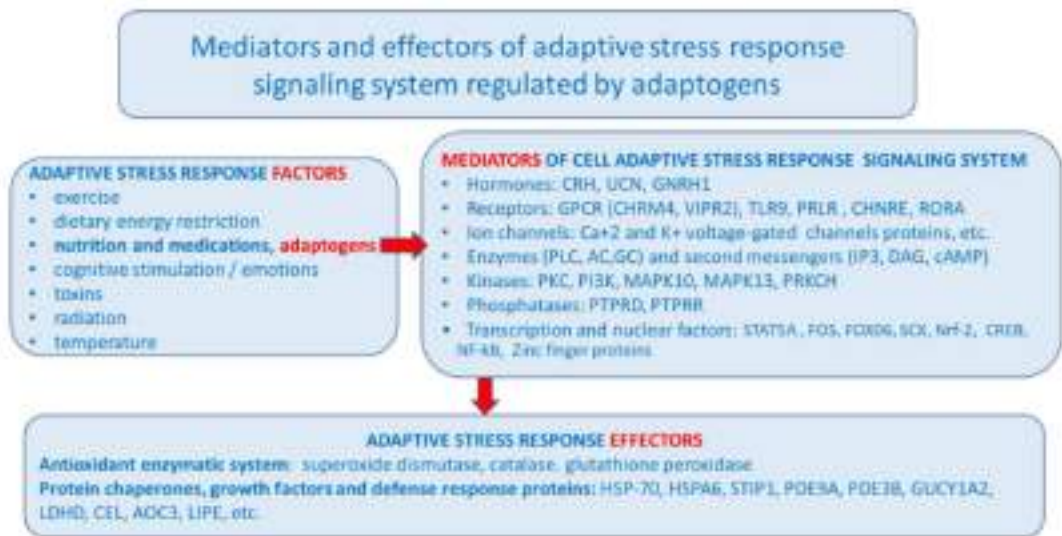


FIGURA 2 Factores, mediadores y efectores de respuesta al estrés adaptativo (actualizado y adaptado de la Referencia [143] y dibujos de los autores).<sup>17</sup> La respuesta al estrés adaptativo implica la activación de vías de señalización intracelular y extracelular y una mayor expresión de proteínas antiapoptóticas, neuropéptidos, enzimas antioxidantes y la respuesta de defensa de un organismo que resulta en una mayor supervivencia. Un mecanismo básico de acción de los adaptógenos es que activan vías de respuesta al estrés celular adaptativo en las células cerebrales humanas [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

ADN, que se encuentra en el núcleo de cada célula. La actividad de los genes depende de las señales/estímulos

Se reciben de numerosos receptores y de varias proteínas ubicadas en la superficie exterior de la membrana celular. Los receptores activan específicamente señales de moléculas extracelulares (factores estresantes) (Figura 3) y transfieren las señales a los genes a través de muchas cascadas de señalización (vías de señalización adaptativas), que pueden interactuar e influirse entre sí en una red molecular compleja (Figura 4). En conjunto, este sistema de estímulo-respuesta se conoce como el sistema de respuesta al estrés adaptativo del cuerpo en respuesta al *estrés* ambiental.<sup>16,58,143,148,149,151</sup>

En conclusión, la respuesta adaptativa al estrés es un mecanismo de supervivencia que incluye la respuesta genética a Factores de estrés ambientales leves. Los factores de estrés leves incluyen el ejercicio, la restricción calórica y los adaptógenos, que actúan Activar las vías de señalización adaptativa del sistema de estrés adaptativo para potenciar las funciones de mantenimiento celular del cuerpo. Los adaptógenos activan la respuesta adaptativa al estrés para reducir la inflamación crónica y promover un envejecimiento saludable.

### 3 | PLANTAS ADAPTOGÉNICAS Y SUS COMPUESTOS ACTIVOS

Los principales componentes activos de las plantas adaptógenas (según lo investigado hasta la fecha, Tabla 7) se pueden dividir en tres grupos químicos principales<sup>16</sup>:

o compuestos con un esqueleto tetracíclico como el cortisol y la testosterona—terpenoides ginsenósidos, sitoindósidos, cucurbitacinas y withanólidos, o análogos

estructurales de catecolaminas o tirosina—lignanos (esquizandrina B de *S. chinensis*, eleuterósido E de *E. senticosus*), derivados de fenilpropano (rosavina de *R. rosea* y siringina de *E. senticosus*), derivados de fenil-etano (tirozol y salidrósido de *R. rosea*),

o análogos estructurales de las *resolvinas*<sup>152</sup>—oxilipinas (ácidos grasos poliinsaturados polihidroxilados<sup>16</sup>).



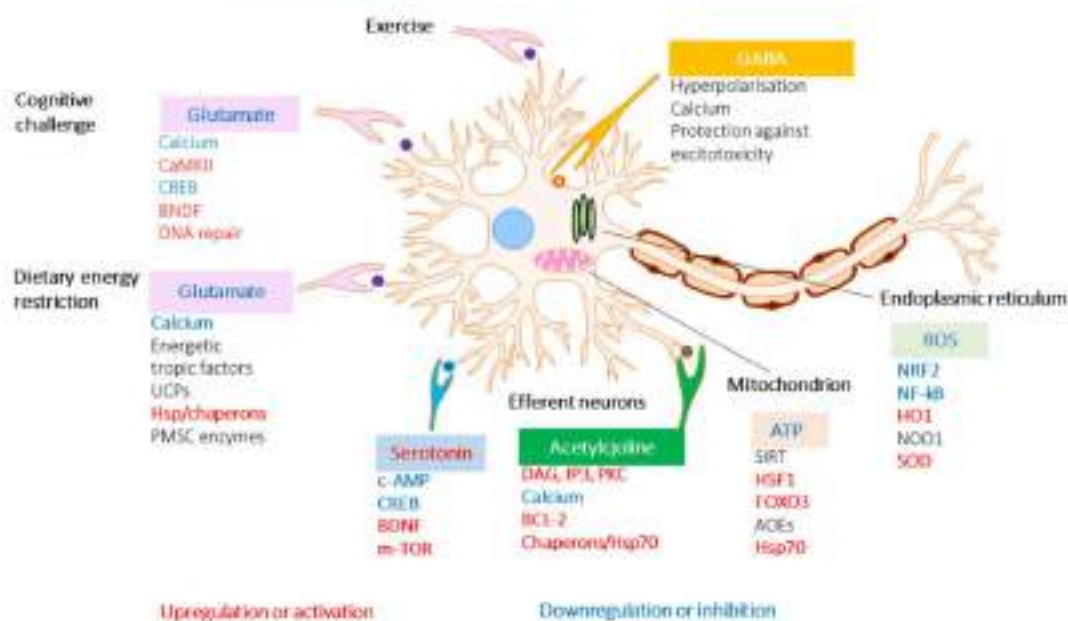


FIGURA 3 Efectos de los adaptógenos en las vías de señalización de respuesta al estrés adaptativo que promueven la plasticidad sináptica y protegen a las neuronas contra la degeneración. Ilustración de una neurona glutamatérgica que recibe señales excitatorias de neuronas activadas en respuesta a tareas intelectuales, ejercicio y restricción energética alimentaria. Los receptores postsinápticos de glutamato, acetilcolina y serotonina se activan para desencadenar vías de señalización intracelular y factores de transcripción que activan la expresión de proteínas neuroprotectoras, incluidas proteínas antiapoptóticas, proteínas desacopladoras cerebro-mitocondriales (UCP) y factor neurotrófico derivado (BDNF). El BDNF activa el crecimiento neuronal estimulando la diana mamífera de la rapamicina (mTOR). El estrés celular leve resultante de la restricción energética dietética y el estrés oxidativo (ROS) activa las vías de respuesta al estrés adaptativo, incluidas las que regulan positivamente las enzimas antioxidantes (AOE) y las chaperonas proteínicas. CREB, proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico; CaMKII, calcio/calmodulina quinasa II; DAG, diacilglicerol; FOXO3, proteína O3 de la caja de la horquilla; HO1, hemooxigenasa 1; HSF1, factor de choque térmico 1; IP3 PKC, proteína quinasa C del trifosfato de inositol 3; NF- $\kappa$ B, factor nuclear B; NRF2, factor regulador nuclear 2 NQO1, NAD(P)H-quinona oxidoreductasa 1 (actualizada y adaptada de la Referencia [59] y de los dibujos de los autores 16 [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

El número de plantas reportadas como adaptogénicas ha aumentado exponencialmente durante la última década. Sin embargo, cabe destacar que sólo unos pocos cumplen con el criterio más importante: exhibiendo efectos multi-objetivo sobre el sistema neuroendocrino-inmunitario. Estos efectos incluyen la activación de Vías de señalización adaptativa extracelular y transcelular que promueven la supervivencia celular y la resiliencia del organismo. en estrés; y regulando el metabolismo y la homeostasis a través de efectos sobre la expresión de hormonas del estrés (hormonas liberadoras de corticotropina y gonadotropina, urocortina, cortisol, melatonina, Hsp70 y neuropéptido Y) y sus receptores. 16–20,28 Varios adaptógenos y sus principios

activos—por ejemplo, salidroside, 320–326 esquisandrina A, 327 esquisandrina B, 328 witaferina A, 329–334 ginsenosido 20(S) Rg3, 335 ginsenosido 20(S) Rh2, 336 compuesto K, 337, 338 y 20(S) 25metoxiprotopanaxatriol 339, 340—exhiben efectos anticancerígenos en varios modelos in vitro e in vivo de cáncer de mama, cánceres rectales, de próstata, hepáticos e intestinales, entre otros, al interactuar con múltiples vías de señalización intracelular, incluida la inhibición de vías proinflamatorias, como las vías de señalización ERK/MAPK341 y STAT3. 320–340 Se descubrió que el compuesto K,

un metabolito del microbioma intestinal del ginsenosido Rb1, 342 uno de los principales ginsenosidos del Panax ginseng, tiene una actividad quimiopreventiva del cáncer mucho más fuerte que su precursor (Rb1 en HCT-

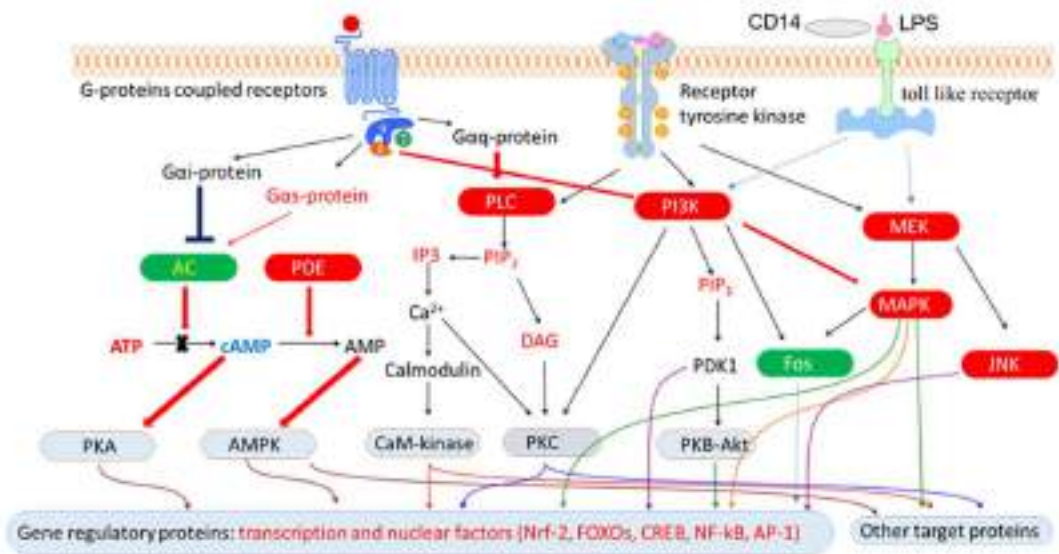


FIGURA 4 Efectos de los adaptógenos sobre las vías de señalización intracelular de respuesta al estrés adaptativo (actualizado a partir de los dibujos de los autores<sup>17</sup>). La activación de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR regula positivamente el ciclo celular, la proliferación, la potenciación neuronal a largo plazo (funciones cognitivas de memoria y longevidad). AC, adenilato ciclasa; AMPK, proteína quinasa activada por AMP 5'; AP-1, factor de transcripción de la proteína activadora 1; CREB, proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico; DAG, diacilglicerol; Fos, protooncogén Fos, subunidad del factor de transcripción AP-1; FOXOs, proteínas forkhead box; IP<sub>3</sub>, inositol 1,4,5-trisfosfato; JNK, quinasas N-terminales c-Jun; MAPK-quinasa, proteína quinasa II dependiente de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina; MAPK-MEK (MAPK/ERK), quinasas de proteína activadas por mitógeno; NF-κB, factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas; NRF2, factor regulador nuclear 2; PDE, fosfodiesterasa de AMP cíclico 3',5'; PI3K, fosfoinositido 3-quinasa; PIP<sub>3</sub>, fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato; PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfato; PKA, proteína quinasa dependiente de AMP; PKB-Akt, proteína quinasa específica de serina/treonina; PKC, proteína quinasa C; PLC, fosfolipasa C

116 y líneas celulares de cáncer colorrectal humano HT-19), lo que sugiere que Rb1 puede tener un significado clínico potencial en la prevención del cáncer colorrectal asociado a la inflamación<sup>343</sup> debido a la regulación del equilibrio del microbioma y al compuesto K.343,344

Los extractos de *R. rosea* y el compuesto activo salidroside disminuyen el crecimiento de líneas celulares de cáncer de vejiga a través de la inhibición de la vía mTOR y la inducción de la autofagia.<sup>345</sup> Se ha demostrado que la salidroside exhibe efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anticancerígenos en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* de cáncer de mama humano.<sup>346</sup>

El tratamiento con droside inhibe significativamente la proliferación de células de cáncer de mama MCF-7, la formación de colonias, la migración y la invasión. La inhibición de la lisis celular, la apoptosis y el arresto del ciclo celular en la fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> *in vitro* suprimieron significativamente el crecimiento tumoral *in vivo*.<sup>346</sup>

Experimentos *in vitro* e *in vivo* demostraron que la salidroside mejora el efecto quimioterapéutico del apatinib en el cáncer gástrico.<sup>347</sup> El ginseng potencia los efectos de los agentes quimioterapéuticos a través de una sinergia actividades, respaldadas por evaluaciones del ciclo celular, observaciones apoptóticas y análisis de acoplamiento basados en computadora.<sup>348</sup>

Finalmente, los resultados de muchos estudios sugieren que los adaptógenos podrían ser útiles para la prevención del cáncer de hígado, debido a la regulación positiva de la señalización Nrf2, seguida de la inducción de la actividad antioxidante y desintoxicante de fase II motores, por ejemplo, la inducción de la enzima de desintoxicación de fase II NQO1 en células de hepatocarcinoma por lignanos de *S. chinensis*, tiglioilgomisina H (TGH) y angeloilgomisina H (AGH), que han mostrado un índice de quimiopreención relativamente alto (10,80 y 4,59, respectivamente).<sup>349</sup>

CUADRO 7 Lista de plantas que se ha informado que tienen actividad antiestrés (adaptogénica) y que se utilizan en la medicina tradicional. sistemas como plantas medicinales rejuvenecedoras, tónicos qi, rasayanos o restauradores

Plantas reportadas en la literatura como adaptógenos (1)* y para antiestrés	Referenciab	Referencias que apoyan dicho uso en sistemas médicos específicos
		Medicina tradicional china: Ayurveda tonificante del qi
1 Aegle marmelos (L.) Correa	[153]	[154]
2 Ajuga turkestanica (Regel) Briq.	[155]	
3 Albizia julibrissin Durazz.	[156]	
4 Alstonia academicis (L.) R. Br.	[157]	[158]
5 Hierbas aromáticas L.	[159]	
6 Andrographis paniculata (Burm.f.) Nees	[160,161]	[162]
7 Annona muricata L.	[163]	
8 Aralia elata (Miq) Parece.	[164]	
9 Aralia elata var. mandshurica (Rupr. y Maxim.) J.Wen (sin. Aralia mandshurica Rupr. y Máxima)	[165–167]	
10 Aralia cordata var. sachalinensis (Regel) Nakai (sin. Aralia schmidtii Pojark.)	[165]	
11 Argyreia nervosa (Burm. f.) Bojer (sin. Argyreia speciosa (L. f.) Dulce)	[168]	[168]
12 Espárragos racemosus Willd.	[169]	[170,171]
13 Azadirachta indica A. Juss.	[172]	[173]
14 Bacopa monnieri (L.) Wettst.	[174]	[175,176]
15 Bergenia crassifolia (L.) Fritsch	[177–179]	
16 Boerhaavia diffusa Brandegee	[180]	[181]
17 Bryonia alba L.	[12,114]	
18 Butea monosperma (Lam.) Taub.	[182]	[183]
19. Caesalpinia bonduc (L.) Roxb.	[184]	[185]
20 Cannabis sativa L.	[186]	[187]
21 Carum carvi L.	[188]	[188]
22 Centella asiática (L.) Urb.	[189]	[190]
23 Chlorophytum borivilianum Santapau y RRFern.	[191,192]	[193,194]
24 Chrysactinia mexicana A. Gris	[195]	
25 Cicer arietinum L.	[196]	[170]
26 Clemátide alpina subsp. sibirica (L.) Kuntze (sin. Atragene sibirica L.)	[197]	
27 Cnestis ferruginea Vahl ex DC.	[198]	
28 Codonopsis pilosula (Franc.) Nannf.	[10]	[199,200]

CUADRO 7 (Continuación)

Plantas reportadas en la literatura como adaptógenos (1)* y para antiestrés	Referenciab	Referencias que apoyan dicho uso en sistemas médicos específicos	
		Medicina tradicional china: Ayurveda tonificante del qi	
29 <i>Convolvulus pluricaulis</i> Choisy	[201]	[190]	
30 <i>Curculigo orchioidea</i> Gaertn.	[202]	[203,204]	[204]
31. Curcumina de la cúrcuma ( <i>Curcuma longa</i> )	[205]		[204]
32 <i>Dioscorea deltoidea</i> Muro. ex Griseb.	[206]		
33 <i>Diospyros malabarica</i> (Desr.) Kostel. (Sin. <i>Diospyros peregrina</i> (Gaertn.) Gürke)	[207]		
34 <i>Elaeagnus rhamnoides</i> (L.) A. Nelson. (Sin. <i>Hippophae rhamnoides</i> L.)	[208,209]	[210]	
35 <i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. y Maxim.) Máxima.	[8,165,166]		
36 <i>Eleutherococcus sessiliflorus</i> (Rupr. y Maxim.) SY Hu (sin. <i>Acanthopanax sessiliflorus</i> (Rupr. y Maxim.) Parecer.)	[8,166]	[211,212]	
37 <i>Emblica officinalis</i> Gaertn.	[170]		[213,214]
38 <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.	[215]	[216,217]	
39 <i>Evolvulus alsinoides</i> (L.) L.	[218–220]		[218,219]
40 <i>Fagopyrum esculentum</i> Moench	[221]		
41 <i>Firmiana simplex</i> (L.) W. Wight (Syn <i>Sterculia plantanifolia</i> L.)	[222]		
42 <i>Gentiana pedicellata</i> (D.Don) Pared	[223]		
43 <i>Ginkgo biloba</i> L.	[224]		
44. <i>Glicirrizaja glabra</i> L.	[193,225]	[226]	[193,227]
45 <i>Hebanthe eriantha</i> (Poir.) Pedersen (Sin. <i>Pfaffia paniculata</i> (Mart.) Kuntze)	[228]		
46 <i>Heteropterys aphrodisiaca</i> Machado	[229]		
47 <i>Heteropterys tomentosa</i> A.Juss.	[230]		
48 <i>Hibisco cannabinus</i> L.	[231]		
49 <i>Holoptelea integrifolia</i> Planch	[232]		[233]
50 <i>Hoppea dicotoma</i> Willd.	[234]		
51 Hierba de San Juan L.	[235]		
52 <i>Justicia difusa</i> Willd. (Sinónimo <i>Rostelularia difusa</i> (Willd.) Nees.)	[236]		
53 <i>Lagenaria siceraria</i> (Molina) Standl.	[237]		
54 <i>Lepidium meyenii</i> Walp. (Sin. <i>Lepidium peruvianum</i> G.Chacón)	[238]		

(Continúa)

## CUADRO 7 (Continuación)

Plantas reportadas en la literatura como adaptógenos (1)* y para antiestrés	Referenciab	Referencias que apoyan dicho uso en sistemas médicos específicos
55 <i>Marantodes pumilum</i> (Flor) Kuntze. (Sinónimo <i>Labisia pumila</i> (Blume) Mez)	[239]	Medicina tradicional china: Ayurveda tonificante del qi
56 <i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall.	[240]	
57 <i>Mitragyna inermis</i> (Willd.) Kuntze (Syn ( <i>Mitragyna africana</i> (Willd.) Korth.)	[241]	
58 <i>Momordica charantia</i> L.	[242]	
59 <i>Morus alba</i> L.	[243]	
60 <i>Mucuna pruriens</i> (L.) DC.	[244]	[190]
61 <i>Murraya koenigii</i> (L.) Spreng.	[245]	
62 <i>Mussaenda frondosa</i> L.	[246]	
63 <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.	[247]	[248]
64 <i>Nigella sativa</i> L.	[249]	
65 <i>Ocimum tenuiflorum</i> L. (Syn. <i>Ocimum santuario</i> L.)	[250–252]	
66 <i>Oplopanax elatus</i> (Nakai) Nakai (Syn. <i>Echinopanax elatum</i> (Nakai)	[165,166,253]	[165]
67 <i>Panax ginseng</i> CAMEY.	[8,165,187,224]	[84,85,254]
68 <i>Panax notoginseng</i> (Burk.) FH Chen		[107]
69 <i>Panax pseudoginseng</i> Pared.	[255]	[256]
70 <i>Pandanus odorifer</i> (Forssk.) Kuntze (Sinónimo <i>Pandanus odoratissimus</i> Lf)	[257]	
71 <i>Paullinia cupana</i> Kunth	[258]	
72 <i>Putranjiva roxburghii</i> Muro. (Sin. <i>Drypetes roxburghii</i> (Muro) Hurus.)	[259]	
73 <i>Piper longum</i> L.	[260,261]	[170,261]
74 <i>Polyalthia cerasoides</i> (Roxb.) Bedd.	[163,262]	
75 <i>Polyscias filicifolia</i> (C. Moore ex E. Fourn.) L. H. Bailey	[263]	
76 <i>Potentilla alba</i> L.	[264]	
77 <i>Prunella vulgaris</i> L.	[265]	
78 <i>Psidium guajava</i> L.	[266]	
79 <i>Ptychopetalum olacoides</i> Benth.	[267]	
80 <i>Pueraria tuberosa</i> (Roxb. ex Willd.) DC.	[268]	
81 <i>Rhaponticum carthamoides</i> (Willd.) Iljin (Sin. ( <i>Leuzea carthamoides</i> (Willd.) DC.)	[8,269]	

CUADRO 7 (Continuación)

Plantas reportadas en la literatura como adaptógenos (1)* y para antiestrés	Referenciab	Referencias que apoyan dicho uso en sistemas médicos específicos
82 <i>Rhodiola crenulata</i> (Hook. F. y Thomson) H. Ohba	[270,271]	Medicina tradicional china: Ayurveda tonificante del qi
83 <i>Rhodiola heterodonta</i> (Hook. f. y Thomson) Boris	[272,273]	
84 <i>Rhodiola imbricata</i> Edgew.	[271,274]	
85 <i>Rhodiola rosea</i> L. [hoy clasificada como <i>Sedum rosa</i> (L.) Scop.]	[8,21,66,72,275,276] [277]	[278]
86 <i>Rubia cordifolia</i> L.	[279]	[280]
87 <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge	[281]	[282]
88 <i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.	[18,64,69,165,283]	[284,285]
89 <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	[286]	[287]
90 <i>Serratula tinctoria</i> L. (Sin. <i>Serratula inermis</i> Poir.)	[288]	
91 <i>Sida cordifolia</i> L.	[289]	[289]
92 <i>Silene itálica</i> (L.) Pers.	[290]	
93 <i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehder & E. H. Wilson	[291]	
94 <i>Solanum torvum</i> SO.	[292]	
95 <i>Serratula coronada</i> L.	[293]	
96 <i>Sutherlandia frutescens</i> (L.) R.Br.	[294]	
97 <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. y L.M. Perry. (Sin. <i>Eugenia caryophyllus</i> (Spreng.) Bullock y S. G. Harrison)	[295]	[185]
98 <i>Terminalia chebula</i> Retz.	[296]	[297]
99 <i>Tinospora sinensis</i> (Lour.) Merr. (Sin. <i>Tinospora cordifolia</i> (Willd.) Miers, Sin <i>Tinospora malabarica</i> (Lam.) Hook. F. y Thomson)	[298,299]	[170,300]
100 <i>Tribulus terrestris</i> L.	[301]	[301]
101 <i>Trichilia catigua</i> A.Juss.	[229]	
102 <i>Trichopodium zeylanicum</i> (Gaertn.) Thwaites (Sinónimo <i>Trichopus zeylanicum</i> Gaertn.)	[302,303]	[302,303]
103 <i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	[304–306]	[307]
104 <i>Tylophora indica</i> (Burm. f.) Merr.	[308]	
105 <i>Turnera difusa</i> Willd. ex Schult.	[229]	
106 <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Schult.) DC.	[309]	
107 <i>Vitis vinifera</i> L.	[310]	[310]

(Continúa)

CUADRO 7 (Continuación)

Plantas reportadas en la literatura como adaptógenos (1)* y para antiestrés	Referenciab	Referencias que apoyan dicho uso en sistemas médicos específicos
108 <i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal	[232,311–313]	Medicina tradicional china: Ayurveda tonificante del qi [170,314–318]
109 <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	[319]	

<sup>b</sup> Actualizado a partir de referencias [16,183].

#### 4 | USO ACTUAL Y PROSPECTIVO DE ADAPTÓGENOS EN ESTRÉS ENFERMEDADES INDUCIDAS Y RELACIONADAS CON EL ENVEJECIMIENTO

Los efectos protectores y estimulantes frente al estrés son efectos farmacológicos característicos y comunes de los adaptógenos [73,350,351] que se han observado en muchos estudios con animales y seres humanos. Los efectos de los adaptógenos sobre

Las funciones cognitivas y la resistencia física en situaciones de estrés se resumen en varias revisiones [10,22,26,27,350,352]

La principal diferencia entre los adaptógenos y los estimulantes convencionales como la cafeína y la anfetamina es que después de un uso prolongado, este último puede hacer que el usuario desarrolle tanto tolerancia como adicción (Tabla 8) [27,352]

Principalmente, los adaptógenos tienen beneficios potenciales en casos de trastornos relacionados con el comportamiento, enfermedades mentales, estrés... fatiga inducida (Figura 5) y la función cognitiva [11,14,15,26,27,48,74,75,216,275,350,353–367]. En varios estudios clínicos muere, los efectos beneficiosos de los adaptógenos se han demostrado en sujetos sanos en condiciones de estrés [26,27,48,74,75,324,353,356,357,359,362]. Esto es especialmente cierto en el rendimiento mental y físico de los pacientes con fatiga y tensión mental. Además, se ha demostrado la eficacia de los adaptógenos en la depresión leve y moderada.

demostrado [275,355,358,360,363,366]

El uso profiláctico de adaptógenos parece estar justificado en sujetos sanos para prevenir enfermedades relacionadas con el envejecimiento, enfermedades y atenuar los efectos nocivos inducidos por el estrés [26,27,95,317,368–371]

Se han realizado varias revisiones sistemáticas e informes de evaluación sobre la eficacia clínica y la seguridad de ginseng [2,372–374], Eleuterococo, [375] rodiola, [376–382] Conania, [383–388] y otros adaptógenos en varias indicaciones

TABLA 8 Diferencias en las propiedades entre los adaptógenos y otros estimulantes

	Estimulantes	Adaptógenos
Protector contra el estrés (neuroprotector, hepatoprotector, cardioprotector)	No	Alto
Proceso de recuperación tras una carga física exhaustiva	Bajo	Alto
Agotamiento energético	Sí	No
Rendimiento en situaciones de estrés	–	Aumentó
Supervivencia en situaciones de estrés	–	Aumentó
Calidad de la excitación	Pobre	Bien
Potencial de adicción	Sí	No
Efectos secundarios	Sí	Extraño
Síntesis de ADN/proteínas	Disminuido	Aumentó
Activación de Hsp70 mediada por NPY	–	Aumentó

Nota: Actualizado a partir de referencias [27,152].

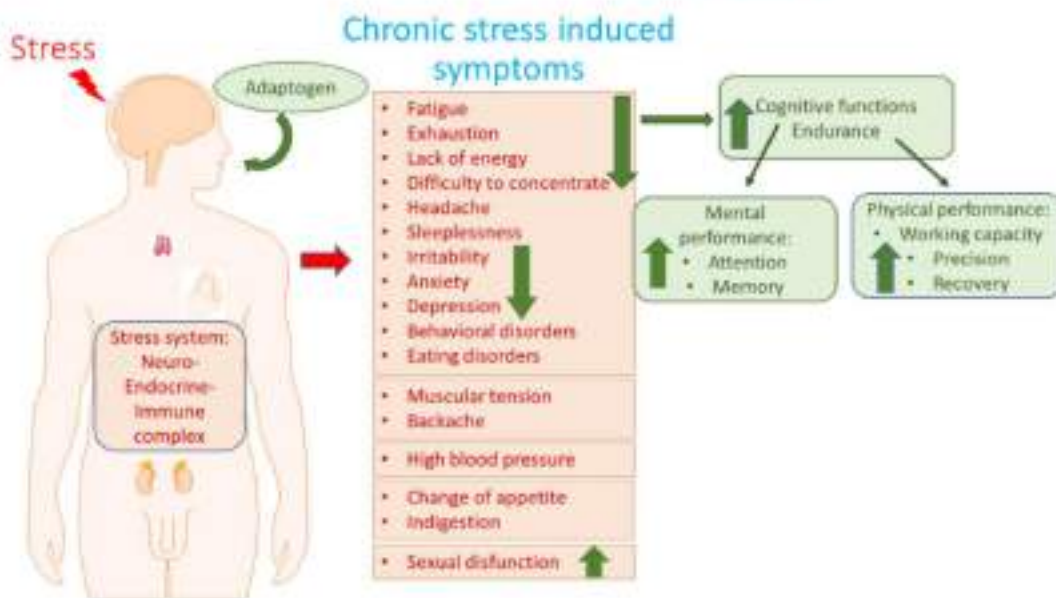


FIGURA 5 Síntomas inducidos por estrés crónico y efecto de los adaptógenos, actualizados a partir de los dibujos de los autores<sup>14</sup> [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

como la función cognitiva, 33,72 enfermedades cardiovasculares, 389 enfermedades pulmonares crónicas, 390 prevención del resfriado común, 391 y disfunción eréctil.<sup>392</sup> La evidencia clínica de los beneficios de *W. somnifera* en la infertilidad masculina también es prometedora pero muy limitada para proporcionar evidencia suficientemente sólida debido al pequeño número de estudios elegibles y datos disponibles.<sup>393</sup> Los resultados sugieren el papel potencial de *W. somnifera* en el manejo de la diabetes mellitus, pero la evidencia no es sólida debido a la falta de datos clínicos disponibles. Además, se justifican ensayos controlados aleatorios (ECA) bien diseñados con un tamaño de muestra mayor y una duración más prolongada para evaluar su efecto principalmente sobre la glucosa en sangre, la HbA1c y la insulina.<sup>386</sup> En cinco estudios realizados en pacientes con ansiedad y estrés, se observaron mejoras significativas (en la mayoría de los casos) con la intervención de *Withania* en comparación con placebo, pero se identificaron casos de sesgo potencial.<sup>383</sup> Hay cierta evidencia de ensayos aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego.

sobre los beneficios de *W. somnifera* en la función cognitiva, como un mejor desempeño en tareas cognitivas, atención y tiempo de reacción.<sup>385</sup> Sin embargo, la población del estudio fue heterogénea e incluyó adultos mayores con deterioro cognitivo leve y adultos con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar.

En la mayoría de los primeros estudios clínicos sobre preparaciones de *Eleutherococcus* realizados en la URSS en los años 1960 y 1970, se informaron comúnmente resultados positivos.<sup>394</sup> Sin embargo, la mayoría de estos ensayos carecían de una buena metodología (p. ej., falta de aleatorización, control adecuado, cegamiento, herramientas estadísticas, descripción de los criterios de inclusión y exclusión, descripción de la medicación, diagnóstico, diseño del estudio y tamaño pequeño de la muestra). En 2009, Li et al. evaluaron la eficacia y la seguridad del *Eleutherococcus* en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo en una revisión sistemática Cochrane. Los autores incluyeron 13 ECA (962 participantes). La medida de resultado principal en todos los ensayos incluidos fue la mejora de El déficit neurológico después del tratamiento. Se descubrió que el *eleuterococo* aumentaba significativamente el número de participantes participantes con mejoría en el deterioro neurológico. Sin embargo, debido a que el riesgo de sesgo en todos los ensayos incluidos fue alto, los autores concluyeron que se requieren ensayos mucho más grandes y de mayor calidad metodológica.<sup>375</sup>

En el informe de evaluación de la EMEA del 25 de marzo de 2014, los autores concluyeron que, a pesar de la gran cantidad de estudios sobre el tema, las preparaciones de raíz de *Eleutherococcus* no alcanzan el nivel de evidencia científica de "uso bien establecido" suficiente para conceder una autorización de comercialización, aunque en total, los datos disponibles son suficientes para justificar una mayor investigación sobre el concepto de adaptógenos.<sup>3</sup>



En 2011 y 2012 se tomaron decisiones similares con respecto a la Rhodiola1 y el ginseng2. Los efectos beneficiosos de Se ha demostrado en varios estudios que el ginseng tiene un efecto sobre la función cognitiva, pero la evidencia no fue suficiente. lograr la designación de uso bien establecido en 2012 debido a la heterogeneidad de las preparaciones investigadas, el número limitado de participantes, las diferencias en el diseño del estudio y la calidad metodológica.<sup>2</sup> Debido a que Aunque el número de ensayos clínicos sobre la eficacia clínica de *R. rosea* fue limitado, no pudimos concluir que existiera Existen pruebas suficientes de su uso bien establecido en el tratamiento de la fatiga o la debilidad mental. Sin embargo, los datos respaldan la plausibilidad del uso de los productos medicinales herbales tradicionales de *R. rosea* como adaptógenos.<sup>1</sup>

En Suecia, Noruega y Dinamarca, la Rhodiola, un medicamento a base de hierbas tradicional, está indicada como adaptógeno. en situaciones de disminución del rendimiento como fatiga y sensación de debilidad.

En una revisión sistemática y metanálisis de 11 ECA de *R. rosea*, Hung et al.<sup>381</sup> concluyeron que "la metodología La calidad de los estudios clínicos fue moderada o buena. Cinco de los 11 RCT alcanzaron más de 3 puntos en la escala de Jadad (es decir, buena calidad). *R. rosea* puede tener efectos beneficiosos sobre el rendimiento físico, el rendimiento mental, y ciertas condiciones de salud mental. Solo se informaron unos pocos eventos adversos leves. Sin embargo, faltan réplicas independientes de los diferentes estudios individuales".

Los extractos de ginseng rojo coreano se han probado ampliamente en ratones y células aisladas infectadas con influenza. virus. Los efectos protectores antivirales se observaron independientemente de las cepas del virus de la influenza, incluidas varias subtipos de H1N1, H3N2, H5N1 y H7N9. Los ratones inoculados con una dosis letal de virus y preparaciones de ginseng fueron protegidos contra la pérdida de peso con tasas de supervivencia del 100% durante la infección primaria, y desarrollaron inmunidad contra la infección viral secundaria.<sup>395,396</sup> El uso de varios extractos de ginseng para tratar ratones infectados con el virus de la influenza disminuyó las citocinas interleucina (IL)-6 e IL-8 y aumentó la citocina antiviral interferón (IFN) tras la infección por el virus de la influenza.<sup>397–400</sup> Se demostró que los ginsenosídeos, particularmente Rb1, interactúan con las proteínas hemaglutininas virales, evitando que el virus se una a las células huésped y la entrada viral al citoplasma.<sup>401</sup>

Mientras tanto, la fracción de polisacárido de ginseng exhibe un fuerte efecto antiviral en ratones infectados con el virus de la influenza A, predominantemente al reducir la acumulación de células dendríticas productoras del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )/óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (tipDCs) en los pulmones de los ratones.<sup>402</sup> Los ensayos clínicos sugieren que el ginseng es un Agente profiláctico para infecciones respiratorias, que reduce el riesgo y la duración de los resfriados y la gripe y proporciona alivio de los síntomas.<sup>403–405</sup>

Se estudió la eficacia y seguridad de las preparaciones que contienen *Andrographis* en pacientes con resfriado común en Escandinavia, Sudamérica e India.<sup>406–411</sup> La evidencia de un metanálisis de los resultados de 33 ECA mostró que La *andrographis* alivia los síntomas inflamatorios y acorta la duración de la tos, el dolor de garganta y la baja por enfermedad/tiempo de resolución en comparación con la atención habitual.<sup>411</sup>

Varios estudios epidemiológicos realizados en la URSS durante la década de 1970 parecieron establecer que Eleu- El extracto de raíz de eleuterococo, administrado de manera profiláctica, puede reducir las tasas de morbilidad durante una epidemia del virus de la influenza, así como las complicaciones típicas de la infección por influenza, como bronquitis, neumonía y otitis.<sup>3</sup> El eleuterococo es un agente antiviral eficaz que induce la producción de IFN- $\gamma$ <sup>412–416</sup> y aumenta los recuentos de leucocitos, células T citotóxicas, células T auxiliares y linfocitos B y T en la sangre periférica.<sup>412,417–420</sup> La eficacia de los adaptógenos en el tratamiento de la Las enfermedades agudas del tracto respiratorio posiblemente también estén parcialmente asociadas con la regulación negativa de los receptores proinflamatorios. Señalización de NF $\kappa$ B en diversas células y tejidos implicados en la respuesta inflamatoria aguda.

La combinación fija (Kan Jang) de *Andrographis* y *Eleutherococcus* se ha utilizado desde 1979 en Suecia como una medicina herbaria ("naturmedel"), con un uso bien establecido ("naturläkemedel") en Dinamarca desde 1997 para reducir la gravedad y la duración de los síntomas del resfriado común.<sup>3</sup> Esta combinación se probó en ensayos clínicos controlados.

ensayos para el tratamiento del resfriado común y las infecciones de las vías respiratorias superiores no complicadas asociadas con la gripe, así como para la prevención de los resfriados comunes.<sup>421–424</sup> Los estudios confirmaron la seguridad y la eficacia superior de este régimen de combinación en comparación con la terapia con un solo fármaco,<sup>425</sup> presumiblemente debido a sus efectos antivirales,<sup>426–432</sup> efectos sobre la inmunidad innata y adaptativa,<sup>433–437</sup> y efectos antiinflamatorios, antioxidantes y desintoxicantes.<sup>438–441</sup> de ambas plantas adaptogénicas, así como debido a su sinergia.<sup>25</sup> Cabe señalar que los estudios posteriores a la comercialización de este régimen de combinación han demostrado que la eficacia y seguridad de este régimen de combinación es superior a la de la terapia con un solo fármaco. La evaluación de covigilancia de Kan Jang mostró una alta relación beneficio-riesgo: un evento adverso en aproximadamente 100.000 pacientes

se registró durante el período de 23 años desde los informes de eventos adversos (relacionados principalmente con reacciones alérgicas) hasta la Agencias de productos médicos suecas y danesas. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de estas plantas. en pacientes con COVID-19 y otras enfermedades respiratorias virales infecciosas.

Otro posible beneficio de los adaptógenos en las enfermedades infecciosas del tracto respiratorio podría ser su efecto beneficioso. efecto durante la convalecencia del paciente. Terapia adyuvante con Chisan/ADAPT232, una combinación fija de Eleuther- El uso de *ococcus*, *R. rosea* y *S. chinensis*, en la neumonía tiene un efecto positivo en la recuperación del paciente al disminuir la duración de la fase aguda de la enfermedad, aumentando el rendimiento mental del paciente durante el período de rehabilitación y mejorando la calidad de vida del paciente (CV).<sup>354</sup> Tanto los resultados clínicos como de laboratorio del presente estudio sugieren que Chisan (ADAPT-232) puede recomendarse en el tratamiento estándar de pacientes con neumonía aguda inespecífica. monia como coadyuvante para aumentar la calidad de vida del paciente y acelerar su recuperación.

Los suplementos dietéticos que contienen *Rhodiola*, *Withania*, *Ginseng*, *Eleutherococcus*, *Schisandra* y otros extractos de plantas adaptogénicas se utilizan ampliamente en todo el mundo.<sup>21,69,87,160,161,261,318,442–446</sup> mientras que en China, Corea, Japón, Rusia, y en algunos países vecinos diversas formas farmacéuticas de plantas adaptógenas forman parte de la medicina oficial.<sup>447–449</sup> En general, ahora está bien documentado que los adaptógenos actúan de manera polivalente con efectos positivos sobre el envejecimiento. trastornos relacionados, incluida la aterosclerosis y otras enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades metabólicas, deterioro cognitivo neurodegenerativo y cáncer.<sup>1–4,10,13,15,17,21,44,57,69,278,444</sup> Por ejemplo, numerosos estudios in vivo Y los estudios in vitro sobre *P. ginseng* han demostrado sus efectos beneficiosos en el envejecimiento, los trastornos del sistema nervioso central y las enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades cardiovasculares, cáncer, inmunodeficiencia y hepatotoxicidad. Se han realizado ensayos clínicos sobre los efectos de las preparaciones de ginseng sobre la función cognitiva, el metabolismo de lípidos y glucosa, la función cardiovascular, la disfunción eréctil, la calidad de vida, la mejora del sistema inmunológico y las enfermedades respiratorias crónicas.<sup>57</sup> Todos Están asociados con la regulación metabólica de la homeostasis y la adaptabilidad amenazada del sistema de estrés. Las plantas adaptogénicas poseen compuestos que exhiben actividad anticancerígena y potencian los efectos antitumorales. medicamentos, lo que sugiere que pueden usarse solos o como adyuvantes de la quimioterapia convencional para mejorar su eficacia o reducir la toxicidad inducida por la radioterapia o la quimioterapia,<sup>348</sup> por ejemplo, náuseas y vómitos.<sup>114,450</sup> La suplementación con adaptógenos también se considera una terapia prometedora para la fatiga relacionada con el cáncer, un síndrome debilitante que persiste durante años en muchos sobrevivientes de cáncer.<sup>88</sup>

Más evidencia de estudios clínicos controlados que respaldan las afirmaciones sobre la salud y las indicaciones para su uso en enfermedades. requerido.

## 5 | FUNDAMENTO RAZONABLE DEL CONCEPTO ADAPTOGÉNICO

### 5.1 | Mecanismos de acción adaptogénica y protectora del estrés

La patogenia de enfermedades complejas, así como la respuesta adaptativa al estrés, la inflamación y la senescencia son Procesos de múltiples pasos que involucran comunicaciones extracelulares e intracelulares en diferentes etapas de estrés. regulación y no puede limitarse a las pocas interacciones bioquímicas que ocurren en el cerebro u otros tejidos.

Es evidente que para la descripción del mecanismo de acción de los adaptógenos el modelo reduccionista que supone una interacción única fármaco-receptor único es insuficiente y no es válido. Los adaptógenos tienen muchos objetivos moleculares<sup>16,17</sup>

Participan en la regulación metabólica de la homeostasis tanto a nivel celular como sistémico y desempeñan un papel como **modificadores** de la respuesta al estrés.<sup>11,16,17,19–28,49,56,60</sup>

La farmacología de redes con el uso de la biología de sistemas ofrece nuevas y emocionantes oportunidades para comprender estos sistemas complejos.<sup>16</sup> Durante las últimas décadas, se han **identificado** muchas moléculas, vías de señalización y redes a las que se dirigen los adaptógenos.<sup>11,16,18–28,49,56,60</sup> Incluyen hormonas del estrés y algunas otros mediadores importantes de la regulación de la homeostasis, como las chaperonas moleculares Hsp70, el neuropéptido Y, los receptores acoplados a proteína G (GPCR), dopamina-cAMP-PKA-CERT, IP3, PLC, DAG, fosfoinositido 3-quinasa (PI3K), vías de señalización mediadas por el factor nuclear kappa-cadena ligera potenciador de células B activadas (NF-κB),

quinasa activada por estrés c-Jun N-terminal quinasa (JNK), proteína forkhead box O3 (FOXO3), cortisol, estrógenos y óxido nítrico (NO).<sup>11,16,18–28,49,56,60</sup> Los mecanismos de acción de los adaptógenos están asociados principalmente con la regulación metabólica a través de la comunicación extracelular de las hormonas del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) y la activación de las vías de señalización de respuesta al estrés adaptativo intracelular.<sup>16</sup>

### 5.1.1 | Efecto de los adaptógenos en las comunicaciones extracelulares dentro del sistema neuroendocrino-inmunológico

El mecanismo hipotético de la acción de los adaptógenos sobre las hormonas del eje HPA en situaciones de estrés se presenta en la Figura 6.

El eje HPA desempeña un papel fundamental en la regulación de la mayoría de las hormonas endocrinas asociadas con el SNC.

Las hormonas regulan el crecimiento, el apetito, la presión arterial, las emociones, la función sexual, la temperatura corporal, el sueño y la biorreacción.

Ritmos e hidratación. Son producidos por el sistema endocrino, se secretan en el torrente sanguíneo y se dirigen

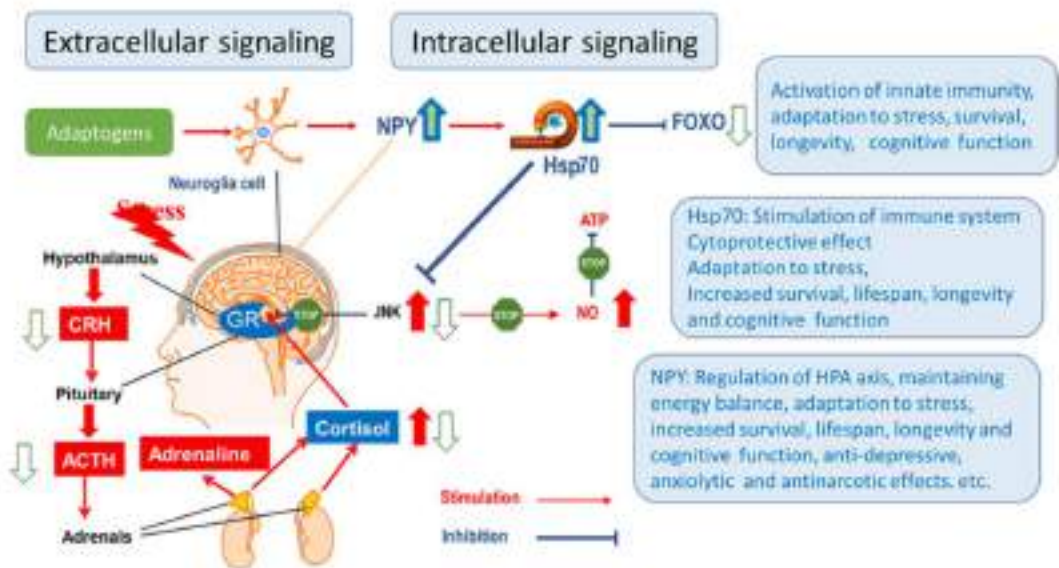


FIGURA 6 Mecanismo de acción hipotético subyacente a los efectos de los adaptógenos sobre la respuesta al estrés adaptativo en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal: señalización de forkhead box O, neuropeptido-Y (NPY) y Hsp70.

El estrés crónico persistente induce y bloquea la regulación de retroalimentación negativa del cortisol y la interrupción de la síntesis de ATP. Durante el estrés, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) se libera desde el hipotálamo, seguida de la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) desde la pituitaria, que estimula la liberación de hormonas suprarrenales y NPY. La regulación de retroalimentación de la reacción exagerada se desencadena por la liberación de cortisol desde la corteza suprarrenal, seguida de la unión a los receptores de glucocorticoides (GR) en el cerebro, lo que detiene la liberación adicional de hormonas cerebrales, lo que resulta en disminuciones de cortisol a niveles normales. Aunque el estrés leve (eustrés) es una parte vital de la vida, el estrés crónico y severo puede causar depresión asociada con la producción de moléculas activas que contienen oxígeno, incluido el óxido nítrico, que inhibe la formación de ATP. La proteína de señalización inducida por estrés c-Jun N-terminal quinasa (JNK) inhibe los GR. Posteriormente, este control de retroalimentación se inhibe y el contenido de cortisol en el torrente sanguíneo de los pacientes deprimidos es permanentemente alto, lo que se asocia con deterioro de la memoria, disminución de la capacidad de concentración, fatiga, entre otros. Los adaptógenos normalizan los niveles elevados de cortisol/corticosterona en el torrente sanguíneo y la saliva de humanos o animales,<sup>12,357</sup> presumiblemente debido a la interacción directa con los GR. Los adaptógenos también atenúan los niveles elevados de JNK y cortisol durante el estrés y activan la generación de Hsp70, que inhibe a JNK.

Por lo tanto, el nivel de óxido nítrico ya no aumenta y la producción de ATP no se inhibe (adaptado de los dibujos de los autores<sup>26</sup>) [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

Otros tejidos regulan las funciones fisiológicas. La función principal de las hormonas del estrés es mantener la homeostasis.

Para contrarrestar el estrés

El ginsenosido Rg1 interactúa directamente con los sitios de unión del ligando del receptor de glucocorticoides (GR) y se comporta como un Agonista parcial del receptor de estrógenos. El ginsenosido Rb1 es un ligando funcional del receptor de estrógenos (ER).

Junto con la CRH, otro mediador primario ascendente de las comunicaciones extracelulares estimuladas por adaptógenos es la hormona del estrés neuropéptido-Y (NPY).<sup>23,28</sup> La estimulación y liberación de NPY en el sistema circulatorio sanguíneo son respuestas de defensa innatas a estresores leves (adaptógenos), que aumentan la resistencia al estrés. Esto conduce efectos protectores y adaptativos frente al estrés a través de diversos elementos del sistema endocrino, inmunológico, nervioso central, simpatológico, cardiovascular y gastrointestinal. Tanto la Hsp72 como el NPY desempeñan papeles esenciales en el estrés y patogenia de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Los efectos antinarcóticos de los adaptógenos están mediados por el NPY, que es un intermediario importante involucrado en la tolerancia a la morfina y la dependencia de opiáceos.

## 5.1.2 | Mecanismos de acción moleculares: efectos sobre las vías de señalización intracelular

El análisis de la expresión genética ha ayudado a obtener una mejor comprensión de los mecanismos moleculares de acción de las plantas adaptogénicas y a dilucidar la señalización de la respuesta al estrés adaptativo.<sup>17,23–25,451,452</sup> Un estudio reciente en el que

Los perfiles de expresión genética de células cerebrales aisladas que fueron expuestas a adaptógenos mostraron que al menos el 88% de las 3516 genes regulados por adaptógenos modulan muchas vías de señalización involucradas en la respuesta al estrés adaptativo.<sup>17</sup> Los genes que codifican neurohormonas, canales transmembrana y receptores, reguladores de la transcripción y

Los receptores nucleares dependientes de ligando, las proteínas quinasas, fosfatasa, peptidasas, enzimas metabólicas, chaperonas y otros intermediarios de las comunicaciones intra y extracelulares (Tabla 9) son elementos clave en varias

Vías implicadas en la respuesta de defensa, la supervivencia, la longevidad y el mantenimiento de la salud celular y orgánica. homeostasis.

Algunas de estas proteínas desempeñan papeles clave en la regulación de numerosos procesos. Por ejemplo, todos los adaptógenos regulan positivamente TLR9, un miembro del complejo PI3K que codifica el gen del receptor transmembrana que desempeña papeles clave en regula 152 vías de señalización, incluidas la señalización del receptor de glucocorticoides, las interleucinas IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, Señalización de IL-8, IL-9, ILK, IL-12, IL-15, IL-17A, IL-17, señalización del receptor de células B y T, extravasación de leucocitos, proteína quinasa regulada por señal extracelular (ERK)/MAPK, señalización de PI3K/AKT en la patogenia de la gripe, señalización MAPK estimulada por lipopolisacáridos, señalización p53 y JNK, producción de NO y especies reactivas de oxígeno (ROS) en macrófagos señalización, señalización eNOS señalización de NO en el sistema cardiovascular, señalización de leptina En la obesidad, señalización de la diabetes mellitus tipo II, señalización del receptor de IGF-1 e insulina, señalización de prolactina, AMPK señalización, etcétera. <sup>17</sup>

Todos los adaptógenos regulan positivamente la proteína quinasa C (PKC) eta, una enzima codificada por el gen PRKCH que desempeña un papel clave. funciones en la regulación de 72 vías de señalización, incluidas la señalización de CRH, la señalización de andrógenos y la señalización de prolactina. señalización de la hormona del crecimiento, señalización de la melatonina, señalización de Gαq, retroalimentación en la señalización de AMPc, oxidación mediada por Nrf2 respuesta al estrés activo, producción de NO y ROS en macrófagos, señalización mTOR, activación de NF-κB por virus, apoptosis de linfocitos T inducida por calcio, señalización de la proteína quinasa A, señalización de la fosfolipasa C, señalización de eNOS, vía de señalización de opiáceos, señalización del dolor neuropático en las neuronas del asta dorsal, señalización de guía axonal, CREB señalización en neuronas, señalización dopamina-DARPP32 endotelina-1, señalización α-adrenérgica, señalización nNOS en neuronas, vías de señalización de potenciación sináptica a largo plazo y depresión sináptica a largo plazo.<sup>17</sup>

Todos los adaptógenos regulan positivamente las proteínas quinasas activadas por mitógenos MAPK10 y MAPK13, que correspondientemente Participa en la regulación de las vías de señalización 77 y 58, incluidas la señalización de respuesta al estrés adaptativo y la supervivencia. y longevidad. Estos hallazgos respaldan el uso de plantas adaptogénicas en el TMS como una panacea para el tratamiento de numerosas enfermedades.

Todos los adaptógenos probados (R. rosea L., E. senticosus, W. somnifera, R. carthamoides y B. alba) activan la melatonina. vía de señalización actuando a través de dos GPCR MT1 y MT2, y regulando positivamente el ligando nuclear específico

CUADRO 9 Genes regulados por adaptógenos

Tipo(s)	Símbolo	Nombre del gen Entrez	Número de señalización caminos regulado
Hormonas	<i>CRH</i>	Corticotropin-releasing hormone	2
	<i>UCN</i>	Urocortin (corticotropin-releasing factor family)	1
	<i>GNRHI</i>	Gonadotropin-releasing hormone 1	3
Transmembrane receptor	<i>TLR9</i>	Toll-like receptor 9, member of TLR (isoform)	352
	<i>CHRN1</i>	Cholinergic receptor nicotinic alpha1 subunit	3
	<i>PRLR</i>	Prolactin receptor	2
G-protein-coupled receptors	<i>CHRM4</i>	Cholinergic receptor muscarinic 4	5
	<i>GPR19</i>	G-protein-coupled receptor 19	1
	<i>VIPR2</i>	Vasoactive intestinal peptide receptor 2	4
Nuclear receptor	<i>ROR1</i>	RAR-related orphan receptor A (RZR)	1
Transcription regulators	<i>STAT5A</i>	Signal transducer and activator of transcription 5A	19
	<i>FOX</i>	Fox proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	21
	<i>FOXP3</i>	Forkhead box P3	3
	<i>SCN</i>	Science of HLH transcription factor	1
	<i>ZFP92</i>	Zinc finger protein, FOG family member 2	3
	<i>ZNF296</i>	Zinc finger protein 296	1
	<i>ZNF467</i>	Zinc finger protein 467	1
Kinases	<i>FLT3</i>	FLT3-related tyrosine kinase 1	9
	<i>MAPK10</i>	Mitogen-activated protein kinase 10, ERK-3	77
	<i>MAPK13</i>	Mitogen-activated protein kinase 13, p-38	59
	<i>MERTK</i>	MER proto-oncogene, tyrosine kinase	1
	<i>PKC1</i>	Protein kinase C eta	72
	<i>ROS1</i>	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	1
	<i>TTN</i>	Titin (member of myosin-light-chain kinase)	5
Phosphatases	<i>PTPRD</i>	Protein tyrosine phosphatase, receptor type D	1
	<i>PTPBR</i>	Protein tyrosine phosphatase, receptor type B	1
Metabolic enzymes	<i>GLYCYL2</i>	Glyoxylate cyclase 1 soluble subunit alpha 2	19
	<i>HSPA6</i>	Heat shock protein family A (Hsp70) member 6	6
	<i>LDHD</i>	Lactate dehydrogenase D	2
	<i>LIPF</i>	Lipase E, hormone sensitive type	7
	<i>PDE3B</i>	Phosphodiesterase 3B	16
	<i>PDE9A</i>	Phosphodiesterase 9A	6
	<i>PARKN</i>	Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase	3
	<i>AOCS</i>	Amino oxidase, copper containing 3	1
	<i>CEL</i>	Carboxyl ester lipase	17
Peptidases	<i>TRMT98</i>	tRNA methyltransferase 98 (putative)	1
	<i>PAPP2</i>	Pappalysin 2	1
Transporter	<i>TLJ1</i>	Toll-like 1	1
	<i>COM1</i>	Complexin 1	1
Ion channels	<i>RTR2</i>	Ryanodine receptor 2	7
	<i>CAV2D2</i>	Calcium voltage-gated channel auxiliary subunit Alpha2delta 2	16
Other proteins	<i>CACNA1B</i>	Cyclic nucleotide-gated channel beta 1	4
	<i>GP63</i>	Glycoprotein M6A	1
	<i>KCNAB1</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily A member regulatory beta subunit 1	1
	<i>KCNAB3</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily A regulatory beta subunit 3	1
	<i>KCNB1</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily B member 1	1
	<i>KCNIP4</i>	Potassium voltage-gated channel interacting protein 4	1
	<i>JPH3</i>	Juncophilin 3	1
	<i>KRT19</i>	Keratin 19	1
Other proteins	<i>LAMA2</i>	Laminin subunit alpha 2	2
	<i>RAP80</i>	Rap guanine nucleotide exchange factor 4	6
	<i>STP1</i>	Stress-induced phosphoprotein 1	2
	<i>TM6SF2</i>	Transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2	1
	<i>TM6SF2</i>	Transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2	1
	<i>TM6SF2</i>	Transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2	1
	<i>ZNF37</i>	Zinc finger and BTB domain containing 37	1
	<i>ZNF483</i>	Zinc finger protein 483	1
	<i>ZNF571</i>	Zinc finger protein 571	1
<i>ZNRD1ASP</i>	Zinc ribbon domain containing 1 antisense, pseudogene	1	

Nota: Los genes regulados positivamente están en color rojo, mientras que los genes regulados negativamente están en texto de color azul.

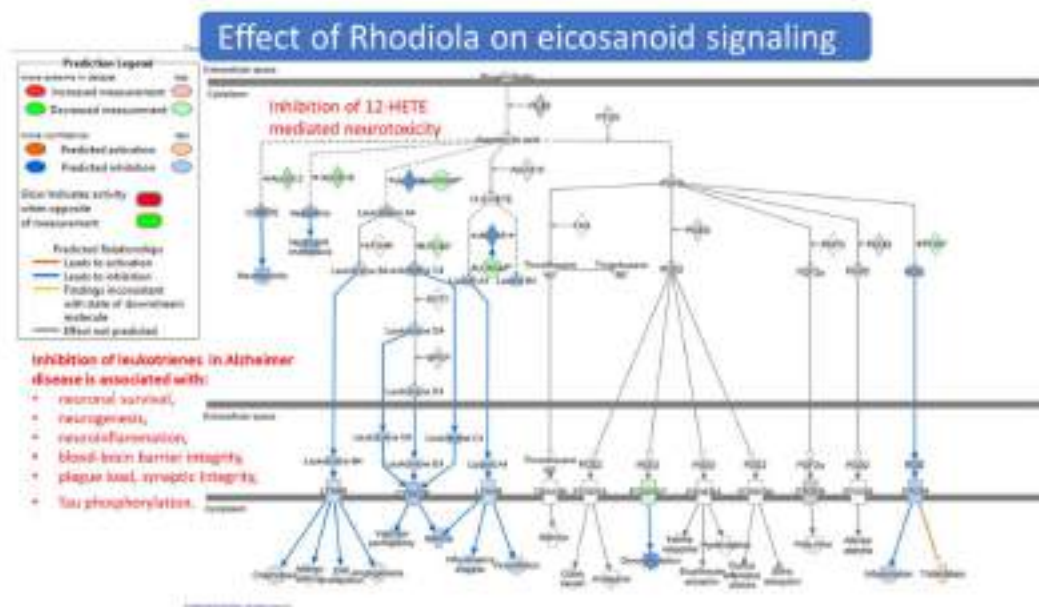


FIGURA 7 Efecto del extracto de Rhodiola en la vía de señalización de los eicosanoides. Los genes sobreexpresados se muestran en rojo color, mientras que los genes regulados a la baja—en color verde452

receptor RORA, que desempeña un papel en diferentes enfermedades comunes del envejecimiento, como trastornos neurológicos, hipertensión, dislipidemia, discapacidad intelectual, retinopatía y cáncer. Además, la melatonina activa señales adaptativas. vías de naling y regula positivamente la expresión de UCN, GNRH1, TLR9, GP1BA, PLXNA4, CHRM4, GPR19, VIPR2, RORA, STAT5A, ZFPM2, ZNF396, FLT1, MAPK10, MERTK, PRKCH y TTN, que están regulados comúnmente por todos adaptógenos probados.17

Las características comunes de los extractos probados recientemente (*B. alba* L., *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr., *Curcuma longa* L., *E. senticosus* (Rupr. y Maxim.) Maxim, *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) IJin, *R. rosea* L. y *W. somnifera* (L.) Dunal) están relacionados con la regulación negativa de ALOX12, que también está asociada con la acción neuroprotectora de estos Plantas medicinales así como sus potenciales beneficios en enfermedades neurodegenerativas.452

*R. rosea*, *W. somnifera* y *E. senticosus* regulan negativamente la expresión de genes clave (ALOX5AP, DPEP2, LTC4S) Participa en la biosíntesis de los leucotrienos A, B, C, D y E, lo que da como resultado la inhibición de la señalización de los leucotrienos. vía que sugiere sus posibles beneficios en la enfermedad de Alzheimer (Figura 7).452

Los adaptógenos exhiben un nodo de acción multiobjetivo que se dirige a varios receptores, incluidos los receptores para corticosteroides, esteroides, mineralocorticoides, progesterina, estrógeno, serotonina, NMDA, acetilcolina nicotínica, receptores de tirosina quinasa, y muchos GPCR.11,16,18–28,44,49,56,60,453–473 Numerosas interacciones de redes moleculares (incluida la regulación por retroalimentación de los sistemas neuroendocrino e inmunológico) que resultan en un antagonismo dependiente de agonistas son presumiblemente las modelo más adecuado para comprender el mecanismo de acción de los adaptógenos.16

El análisis de la vía interactiva ha demostrado que los adaptógenos se dirigen a los mediadores de la comunicación extracelular. Comunicaciones, redes intracelulares y vías de señalización, que están involucradas en el estrés inducido y relacionado con el envejecimiento. trastornos como la inflamación crónica, la aterosclerosis, el deterioro cognitivo neurodegenerativo, los trastornos metabólicos y el cáncer.17,23–25,368 Es importante destacar que el efecto sobre cada enfermedad es multidireccional. Por ejemplo, Robiola regula 22 genes que están desregulados en los trastornos del estado de ánimo, incluidos 14 genes que están desregulados en los trastornos del estado de ánimo. presión: ADRA2B, AQP4, CACNB2, CCKBR, CHRNA1, CHRN4, CHRNG, ESR1, GRIA3, GRIN1, KCNK2, MYOM1, NCAM1 y PDE11A. 24.275

### 5.1.3 | Mecanismos subyacentes a las actividades citoprotectoras, antioxidantes y antitóxicas de los adaptógenos

Se han demostrado efectos citoprotectores, antioxidantes y antitóxicos de varias preparaciones adaptogénicas en muchas células aisladas como modelos experimentales y (in vitro y ex vivo) en animales.<sup>1–4,9,26,27,69,71,474</sup> Se han realizado investigaciones exhaustivas sobre E.

senticosus revela sus propiedades antitóxicas, neuroprotectoras, hepatoprotectoras, cardioprotectoras, antioxidantes, inmunomoduladores y antivirales junto con efectos protectores contra el estrés, antifatiga, hipoglucémicos, antidepresivos y antiproliferativos.<sup>3,8,46,474–481</sup> Como ejemplo, E. senticosus inhibe la apoptosis y la mitosis inducidas por cadmio de los hepatocitos en ratones y redujo significativamente la concentración de cadmio en su hígado y sangre.<sup>478</sup>

Se ha demostrado que el efecto hepatoprotector del extracto de E. senticosus se desencadena por la regulación positiva de la expresión de Nrf2.

y la activación de enzimas antioxidantes innatas que aumentan la proporción de glutatión reducido versus oxidado en el homogeneizado de hígado y el suero.<sup>226</sup> La administración repetida de la preparación de E. senticosus disminuyó la producción de isoproterenol inducida por glutatión.

cardiotoxicidad y aumento del umbral de fibrilación ventricular en ratas con cardioesclerosis postinfarto.<sup>480,481</sup> El eleuterococo reduce los efectos tóxicos de los fármacos citostáticos (ciclofosfano, etimidina, benzocef, sarcolisina, ribomicina, 6-mercaptapurina, dopanotiofosfamida, triclorotrietilamina) como quimioterapia.

Incluyendo pérdida de peso corporal, aumento de la mortalidad, disminución de la esperanza de vida, reducción del crecimiento del tumor, involución del timo, hematopoyesis e inmunosupresión. El tratamiento adyuvante con Eleutherococcus aumenta significativamente la supervivencia de los roedores después del tratamiento con etimidina para el carcinoma (100% de supervivencia frente al 70% del grupo de control [etimidina]). De manera similar, el tratamiento adyuvante con Eleutherococcus aumenta significativamente la supervivencia después del tratamiento con tiofosfamida (85% de supervivencia frente al 47% del grupo de control [tiofosfamida]).<sup>482–485</sup>

La actividad antioxidante y hepatoprotectora de las preparaciones de Eleutherococcus y Andrographis paniculata se ha revisado en el informe de evaluación de la EMA.<sup>3,4</sup> Los efectos quimiopreventivos de A. paniculata y Andrographolide contra la toxicidad urotelial inducida por ciclofosfamida (CTX) se demostraron previamente.<sup>486</sup> Ambos redujeron sustancialmente los niveles elevados de IL-2 e IFN- $\gamma$  y reducen la toxicidad inducida por CTX durante el tratamiento con CTX.<sup>486</sup>

En otro estudio, se demostró que el extracto acuoso de A. paniculata atenúa la nefrotoxicidad inducida por gentamicina al disminuir los niveles sanguíneos de urea, creatinina y nitrógeno ureico en ratas.<sup>487</sup> A. paniculata y andrográfido exhiben una gama

extremadamente amplia de actividades farmacológicas.<sup>4,425,488–492</sup>

Incluidas actividades adaptogénicas,<sup>160</sup> antioxidantes, quimiopreventivas<sup>4</sup> y neuroprotectoras.<sup>361,493–496</sup>

Recientemente se ha estudiado el efecto citoprotector de varios extractos de plantas adaptogénicas sobre el dramático impacto inducido por quimioterapia en los perfiles de microarrays de ARN de todo el transcriptoma de cultivos de células de neuroglia.<sup>497–499</sup> Se ha demostrado que la combinación fija de 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) desregula <sup>67</sup>

genes implicados en la reducción del desarrollo neuronal, 37 genes implicados en el desarrollo del sistema sensorial,

12 genes implicados en la extensión axonal y 3 genes implicados en la migración neuronal. Pretratamiento de células con A.

paniculata impidió la desregulación inducida por FEC de los genes involucrados en la regulación de la muerte neuronal, neurogen-

esis y otras funciones vitales del sistema nervioso. Efectos citoprotectores similares exhiben una combinación fija de A.

paniculata con E. senticosus, que impidió la desregulación inducida por FEC de la expresión genética involucrada en la micro-

Gración de células de neuroglia T98G, extensión axonal, conducción nerviosa y otras funciones neuronales asociadas

con deterioro cognitivo. Los adaptógenos modifican significativamente la desregulación inducida por FEC de los genes involucrados en el

regulación de la morfología celular, la función sináptica, mitocondrial y las funciones relacionadas con las proteínas, lo que sugiere su

efectos neuroprotectores y hepatoprotectores potenciales, que están asociados con eventos adversos inducidos por FEC en

Los autores concluyeron que el tratamiento adyuvante con adaptógenos puede prevenir los deterioros cognitivos leves y el efecto "quimocerebro" asociado

con la quimioterapia contra el cáncer.<sup>497</sup> Cabe destacar que los adaptógenos potencian los efectos citotóxicos de los quimioterapéuticos en las células de glioblastoma T98G humanas.<sup>498</sup>

Existen varios mecanismos subyacentes a los efectos citoprotectores y antitóxicos de los adaptógenos.

Una de ellas es la vía de señalización Nrf2/elemento de respuesta antioxidante (ARE), que es una vía de señalización de respuesta de defensa clave que regula la expresión de enzimas desintoxicantes de fase II en respuesta a estímulos tóxicos (Figura 8).

Un desequilibrio entre la producción de radicales reactivos de oxígeno y su degradación da como resultado estrés oxidativo. Los intermediarios reactivos interactúan con ácidos grasos poliinsaturados, proteínas y ARN y Fragmentos de ADN, que inician numerosas reacciones redox que dañan muchos componentes celulares como el membrana, mitocondrias y núcleo, lo que conduce a una disfunción de los procesos celulares y la homeostasis, y desencadena la apoptosis y la necrosis. El estrés oxidativo aumenta en la inflamación crónica y los trastornos relacionados con el envejecimiento, como la aterosclerosis, la angiogénesis y la neurodegeneración.<sup>502</sup> La respuesta celular de retroalimentación Se asocia con la activación de mecanismos de defensa, incluida la inducción de actividades antioxidantes y desintoxicantes. enzimas y chaperonas moleculares. Varias vías de señalización adaptativa como p38, PKC, ERK, JNK y La señalización de PI3K puede activar Nrf2. Otras dos vías de señalización adaptativa que involucran a los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y FOXO son importantes en la adaptación neuronal al estrés.<sup>503–506</sup>

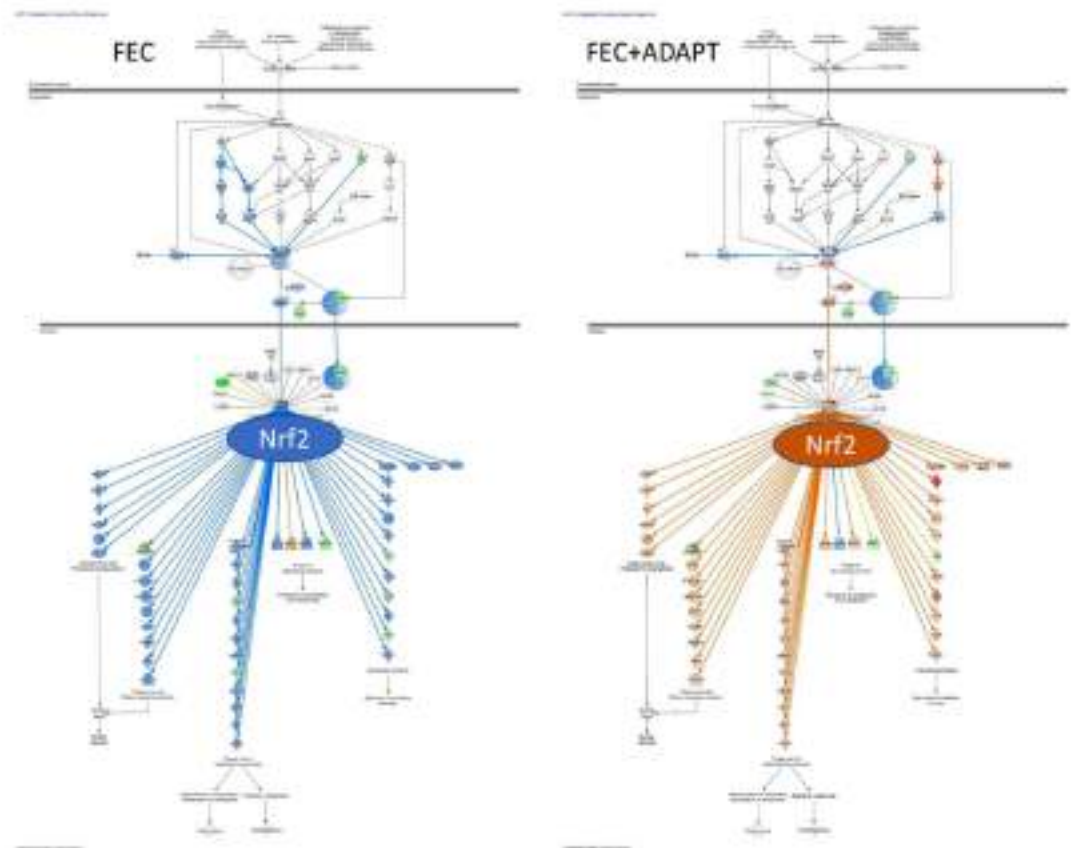


FIGURA 8 Los adaptógenos exhiben efectos antioxidantes y desintoxicantes presumiblemente por activación de la vía Nrf2/ARE. Nrf2 es un regulador principal de la homeostasis redox que normalmente se retiene en el citoplasma por asociación con la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (Keap1). Tras la exposición de las células al estrés oxidativo, Nrf2 se fosforila en respuesta a las vías de PKC, fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y MAPK. Después de la fosforilación, este complejo se disocia y Nrf2 se transloca al núcleo donde se une al ARE y desencadena la expresión de genes antioxidantes y desintoxicantes, incluyendo la superóxido dismutasa, la glutatión S-transferasa, la NAD(P)H quinona oxidoreductasa 1 y la hemoxygenasa 1. Por lo tanto, la activación de la translocación de Nrf2 o la regulación positiva de la expresión génica que resulta en la activación de la vía de señalización de Nrf2 es el mecanismo clave de la respuesta de defensa celular<sup>500,501</sup> asociada con los efectos antioxidantes de las plantas medicinales, y particularmente de las plantas adaptogénicas, que son útiles en enfermedades relacionadas con el estrés y el envejecimiento.





FIGURA 9 Los adaptógenos previenen la regulación negativa inducida por la quimioterapia (FEC) de los genes que activan la producción de proteínas antioxidantes y desintoxicantes y regulan positivamente los genes involucrados en la reducción del daño oxidativo a través de la señalización Nrf2. Los genes regulados positivamente se muestran en rojo, mientras que los genes regulados negativamente se muestran en azul [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

Aunque los adaptógenos en altas concentraciones son potentes eliminadores de radicales, en cantidades más bajas pueden actuar activar algunas vías de señalización de respuesta al estrés adaptativo intracelular que resultan en la expresión de citoprotectores. Proteínas que incluyen factores neurotróficos, chaperonas proteicas, enzimas antioxidantes y de fase II y proteínas antiapoptóticas. Una de ellas es el factor de transcripción Nrf2.<sup>151</sup>

Los efectos beneficiosos de los adaptógenos parecen estar relacionados, al menos en parte, con su capacidad para activar la vía Nrf2/ARE (Figura 8) y regular el número de genes que juegan papeles importantes en la activación de la producción de proteínas antioxidantes y desintoxicantes y genes involucrados en la reducción del daño oxidativo (Figura 9).

Otros posibles mecanismos citoprotectores de los adaptógenos relacionados con la toxicidad de los fármacos, el estrés oxidativo y la inflamación y los trastornos relacionados con el envejecimiento incluyen sus efectos sobre la expresión de Hsp70 y FOXO (Figura 10).

### 5.1.4 | Trastornos asociados al envejecimiento

Los trastornos asociados al envejecimiento surgen de la disminución de la capacidad para hacer frente al estrés y mantener el equilibrio celular y sistémico. homeostasis y mantener funciones fisiológicas. Estos trastornos están asociados con la neurodegeneración (común en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la demencia senil), la aterosclerosis (causa de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares), la regulación inmunitaria (desregulada en el cáncer, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades inflamatorias crónicas) y la disfunción endocrina/metabólica (desequilibrada en la diabetes y la obesidad).

La sobreproducción de ROS en condiciones de estrés conduce a la destrucción de proteínas, incluidas las que desencadenan programas genéticos de senescencia celular y muerte celular (apoptosis). Atenuación de funciones, aumento del daño a las proteínas y los agregados de proteínas tóxicas inician cambios relacionados con el envejecimiento que conducen a enfermedades, senescencia y reducción. En las células que envejecen, la expresión sustancialmente reducida de la proteína de choque térmico Hsp70 y su precursor, el factor de transcripción de choque térmico HSF1, se correlaciona con una menor capacidad para hacer frente al estrés.<sup>507,508</sup> Cuando las células se exponen al estrés que resulta en daño proteico, HSF1 inicia la producción de la chaperona molecular Hsp70,<sup>508</sup> que repara las proteínas al plegar las partes desnaturalizadas de las proteínas y promueve la degradación de las proteínas irremisiblemente dañadas.

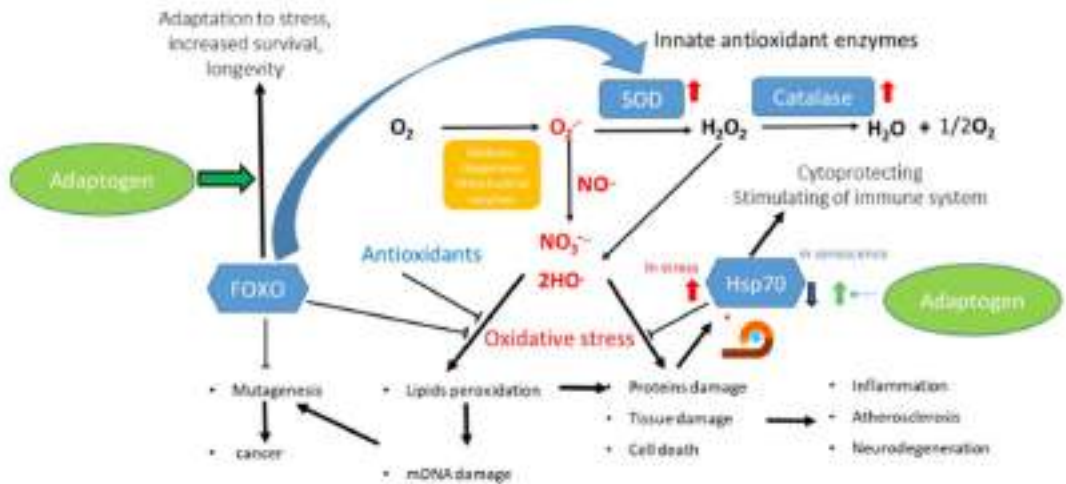


FIGURA 10 Mecanismo de acción hipotético de los adaptógenos en la regulación del sistema antioxidante innato y la apoptosis inducida por estrés oxidativo en el envejecimiento. Según la teoría de los radicales libres del envejecimiento, los organismos están expuestos continuamente a moléculas/especies que contienen especies reactivas de oxígeno (ROS), que se producen como subproductos del metabolismo celular normal. Cuando el sistema antioxidante innato (glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa) desactiva de forma incompleta las ROS, el aumento del daño oxidativo celular induce cambios funcionales irreversibles que conducen a una senescencia temprana y a enfermedades asociadas al envejecimiento. El estrés oxidativo desencadena muchas vías de señalización, incluidas las vías mediadas por FOXO y Hsp70. Los adaptógenos regulan positivamente Hsp70, que regula directamente la señalización de FOXO y promueve la translocación de FOXO/DAF-16 al núcleo, lo que desencadena la activación de sistemas antioxidantes y programas antienvjecimiento. Actualizado a partir de los dibujos de los autores<sup>16</sup> [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

Proteínas dañadas y sus agregados. Además, la Hsp70 protege directamente a las células contra la transición a la apoptosis.

En la enfermedad de Alzheimer se observa una disminución de la expresión de HSF1 y Hsp70 en las células cerebrales.<sup>509,510</sup> Está asociada con la acumulación de agregados proteicos del péptido  $\beta$ -amiloide y la proteína citoesquelética.<sup>511</sup> La disminución relacionada con el envejecimiento de la expresión hepática de Hsp70 da como resultado una disminución de la desintoxicación hepática<sup>512</sup> y la protección contra sustancias tóxicas.<sup>513</sup> La disminución de Hsp70 está acompañada por una regulación positiva de la proteína quinasa activada por estrés (JNK) dependiente. La disminución inducida por estrés en la inducción de Hsp70 observada en humanos está asociada con el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.<sup>514</sup> Sorprendentemente, en algunas personas que tienen más de 100 años, la Hsp70 no disminuye con la edad.<sup>515</sup>

En la juventud, el equilibrio entre los programas proenvejecimiento y antienvjecimiento mediados por JNK se inclina a favor de Hsp70 (Figura 11). Aparentemente, el estrés oxidativo no afecta la supervivencia y reproducción de las células jóvenes porque el estrés. La Hsp70 activada bloquea la apoptosis estimulada por JNK. Los niveles aumentados de Hsp70 se correlacionan con una mayor expectativa de vida. Por el contrario, con la edad, cuando se reduce la inducción de Hsp70, el equilibrio se inclina a favor del envejecimiento y la apoptosis. programas. En consecuencia, incluso un estrés oxidativo débil puede inducir la degeneración de las células neuronales y la producción de. La capacidad de responder eficazmente al estrés generando un aumento de Hsp70 se correlaciona con una alta adaptabilidad y una mayor expectativa de vida.<sup>516</sup> Por lo tanto, la aparición de enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento se puede retrasar modulando estas dos vías.<sup>517</sup>

Los adaptógenos *R. rosea*, *S. chinensis* y *E. senticosus*, solos y en combinación, regulan positivamente el factor de transcripción HSF1 y aumentan la generación de la chaperona molecular Hsp70 in vitro e in vivo.<sup>19–21,28,42,518–521</sup> Los adaptógenos también inhiben la proteína quinasa activada por estrés JNK,<sup>18</sup> un mediador clave de la apoptosis y el envejecimiento (Figura 11).

Además, los adaptógenos desencadenan la translocación del factor de transcripción DAF-16 (FOXO) desde el citoplasma al núcleo.<sup>95</sup> El efecto protector contra la lesión por isquemia-reperusión miocárdica a través del aumento de Hsp25 y Hsp70

Se describió la expresión en corazones de rata de la esquizandrina B, un componente activo de *S. chinensis*.

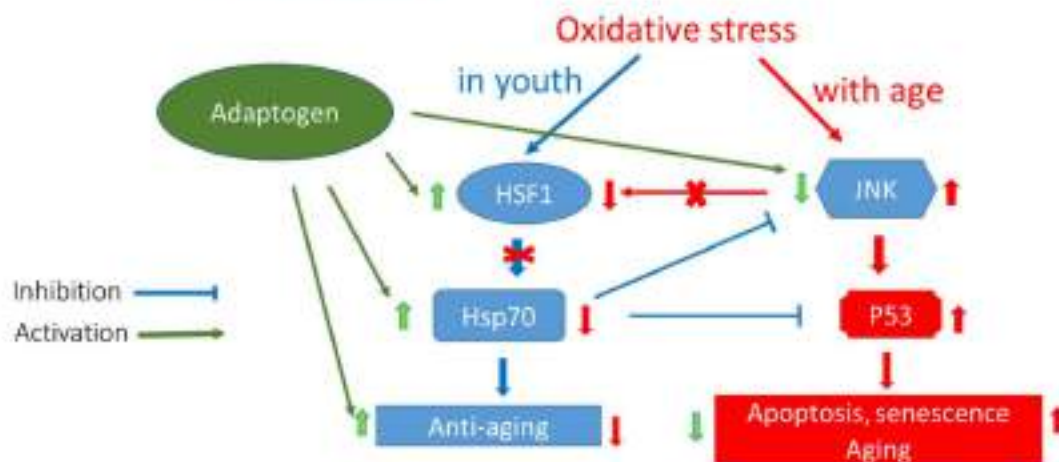


FIGURA 11 Efectos de la edad y los adaptógenos en las vías reguladoras de la longevidad durante el estrés oxidativo. HSF1, calor factor de choque 1; Hsp70, proteína de choque térmico 70; JNK, quinasa JN; P53, factor de transcripción p53; ↓ o ←, para activación; x, para bloquear; |, para inhibición; texto en negrita para el proceso predominante [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

y se observaron genes Hsp70 y la expresión de proteínas de manera dependiente de la dosis después de la administración oral de esquizandrina B a ratas.<sup>520</sup>

Prolongación de la esperanza de vida y aumento de la supervivencia bajo estrés después del tratamiento con preparados de R.

Se ha demostrado que las plantas de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, *S. chinensis*, *E. senticosus*, *W. somnifera* y *P. ginseng* son responsables de la gaster, <sup>370,371,522,523</sup> el nematodo *Caenorhabditis elegans*, <sup>95,317,524</sup> y levadura *Saccharomyces cerevisiae*. <sup>525</sup> Oral

La suplementación con salidroside o extractos de *E. senticosus*, *S. chinensis* y *R. rosea* redujo significativamente el estrés.

elevación inducida de pSAPK/pJNK en conejos sometidos a estrés por restricción.<sup>18</sup> Con base en estas observaciones, se concluyó sugirió que los adaptógenos actúan como factores estresantes leves que inducen una mayor resistencia al estrés y una mayor esperanza de vida.<sup>368</sup>

Los adaptógenos regulan las vías de señalización de la proteína G, fosfatidilinositol y fosfolipasa C (Figura 4). R.

*rosea*, *S. chinensis* y *E. senticosus* regulan positivamente la expresión del gen PLCB1, que codifica fosfoinositol.

fosfolipasa C específica (PLC) y el gen PI3KC2G, que codifica PI3Ks.<sup>23</sup> Proteína G activada, fosfolipasa

C (PLC) cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) en diacilglicerol (DAG) y

inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) que participa en numerosas vías de señalización intracelular asociadas con

diversas enfermedades, entre ellas la depresión y el cáncer. El DAG activa la proteína quinasa C (PKC), que fosforila

Numerosas proteínas y desempeña un papel importante en la progresión tumoral. PI3K es un mediador clave en la progresión tumoral.

señalización intracelular relacionada con la regulación de las respuestas de defensa mediadas por NF-κB y la apoptosis, así como con la señalización de larga duración.

Potenciación a largo plazo de la neurotransmisión, lo que mejora la memoria y el aprendizaje.<sup>526,527</sup>

*R. rosea*, *S. chinensis* y *E. senticosus* regulan negativamente el gen CETP <sup>23</sup> expresión, que regulan la bio-

Síntesis de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol que facilita el transporte de ésteres de colesterol y triglicéridos.

entre lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).<sup>528</sup> Inhibición de la expresión de CETP

Puede ser útil en el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares y metabólicas.<sup>529</sup>

Los adaptógenos regulan negativamente el gen ESR1.<sup>23</sup> ESR1 codifica el receptor de estrógeno α (ERα), que se sobreexpresa

en algunos cánceres.<sup>530–532</sup> La regulación negativa de la expresión de ESR1 por *Rhodiola* y otros adaptógenos puede ser eficaz

para prevenir y tratar algunos cánceres relacionados con el envejecimiento, como el cáncer de mama, de ovario, de colon, de próstata y de

endometrio.<sup>23,24</sup> Los efectos neuroprotectores de los adaptógenos<sup>533–542</sup> también pueden estar parcialmente asociados con la

Regulación positiva de ESR1 en las células gliales, ya que la señalización de estrógenos a través de ERα disminuye la neurodegeneración

inflamatoria a través de su efecto sobre los astrocitos. Dado que se sabe que el pretratamiento con adaptógenos adapta la célula al estrés<sup>12,95,351</sup>

Es posible que la regulación negativa de la expresión del gen ER $\alpha$  mediada por adaptógenos envíe señales a las células gliales para que inicien Regulación por retroalimentación de ER $\alpha$ . Este concepto suele asociarse con la inflamación, una reacción protectora a la infección (sistema de defensa "activado"). Se activa un mecanismo de retroalimentación que regula a la baja la respuesta inflamatoria inducida por patógenos (p. ej., aumento de la secreción de cortisol y liberación de citocinas antiinflamatorias) para evitar una reacción exagerada (sistema de defensa "desactivado"). Debido a que el estrés leve es generalmente una reacción protectora para activar el sistema de defensa innato,

inmunidad, en este contexto, los adaptógenos inician la estimulación del sistema de defensa innato, incluido el ER $\alpha$ , como un elemento del sistema de estrés.

Junto con el modo canónico de acción del receptor de esteroides relacionado con la regulación de la transcripción de genes diana en El núcleo, el CR $\alpha$  unido a la membrana activado por estrógeno desencadena las vías de señalización PI3K/PLC en las células cerebrales para modular la función neuronal y la apoptosis.<sup>434,444</sup> El tratamiento con estrógeno atenúa la transcripción en los sitios de elementos de respuesta al estrógeno en las células de glioma.<sup>444</sup> Dado que la Rhodiola regula positivamente los genes relacionados con PLCB1, PI3KC2G y c-AMP, y modula NO y JNK, se sugirió que la Rhodiola y los estrógenos interfieren entre sí de alguna manera.<sup>340</sup> Si bien ambos son neuroprotectores, no está claro si son miméticos y compiten o son naturalmente antagónico.

Dado que los adaptógenos regulan negativamente la adenilato ciclasa (AC) y positivamente la expresión de los genes de la fosfodiesterasa (PDE), Panossian et al. 2013, concluyeron que los adaptógenos disminuyen el nivel de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en las células cerebrales.<sup>23</sup> Los autores sugirieron que el modelo de señalización de la corteza prefrontal mediado por cAMP<sup>542–544</sup> proporciona una posible explicación de la actividad estimulante del SNC de los adaptógenos.<sup>23</sup> La memoria de trabajo es preservado por la excitación recurrente así como por la interacción funcional de los receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos acoplados a proteínas G con canales activados por hiperpolarización (HCN) colocalizados en las espinas dendríticas de las neuronas corticales prefrontales, Figura 12. Esta interacción está mediada por el AMPc endógeno, que en niveles altos promueve la apertura, mientras que en niveles bajos nivel, induce el bloqueo de los canales HCN. La apertura de los canales HCN desvía la transmisión sináptica hacia las células dendríticas. espinas, disminuye el rendimiento cognitivo en animales que realizan tareas de memoria de trabajo y, por lo tanto, mejora la calidad de la excitación y la memoria de trabajo, que es esencial para el pensamiento abstracto, la planificación y las funciones ejecutivas.<sup>542–544</sup>

La estimulación del receptor adrenérgico  $\alpha$ 2A disminuye el nivel de AMPc y el bloqueo de los canales HCN, lo que mejora la memoria de trabajo en estudios de comportamiento. En general, la inhibición del AMPc fortalece la conectividad de las redes neuronales de la corteza prefrontal, mientras que el AMPc excesivo tiene un efecto negativo en la fuerza de la red.<sup>542–544</sup> Dado que los adaptógenos regulan negativamente la AC y regulan positivamente la PDE, lo que disminuye el nivel de AMPc en las células cerebrales (Figura 3), se planteó la hipótesis de que Los efectos beneficiosos de los adaptógenos sobre el debilitamiento de las funciones cognitivas inducido por el estrés y relacionado con el envejecimiento se asocian en cierta medida con su efecto sobre la vía de señalización mediada por AMPc-HCN,<sup>23</sup> que está aumentando en



FIGURA 12 Efecto sobre la señalización mediada por AMPc en neuronas de la corteza prefrontal. La apertura del canal HCN desvía las entradas sinápticas hacia las espinas dendríticas y reduce la fuerza de la actividad de la red de la corteza prefrontal. El AMPc abre el canal HCN, lo que disminuye la eficacia de las entradas corticales. Los adaptógenos regulan a la baja la AC y regulan al alza la PDE, lo que disminuye el nivel de AMPc en las células cerebrales, seguido del cierre del canal HCN. Esto aumenta la eficacia de las entradas sinápticas, la actividad neuronal y la memoria de trabajo.<sup>23</sup> AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; HCN, canales activados por hiperpolarización [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

estrés.<sup>542–544</sup> Esta hipótesis es consistente con estudios en los que los adaptógenos mejoraron la función cognitiva en humanos.<sup>27</sup>

La sobreproducción de ROS y su eliminación inadecuada por el sistema antioxidante innato en el envejecimiento se relacionan directamente a los factores de transcripción que controlan la expresión de genes asociados con la proliferación celular, inflamación y producción de ROS. Como ejemplo, los cambios relacionados con la edad en la expresión de AP-1, NF-κB, FoxO y las vías de señalización mediadas por el factor de transcripción Nrf2 en las células del músculo liso vascular conducen a la progresión del envejecimiento inflamatorio (es decir, inflamación crónica de bajo grado relacionada con el envejecimiento) y la aterosclerosis.<sup>502</sup>

El envejecimiento está asociado con la activación de AP-1, NF-κB y Nrf2 y la inhibición de las vías de señalización intracelular mediadas por el factor de transcripción FoxO.<sup>502</sup> La translocación de NF-κB al núcleo desencadena la expresión de múltiples genes involucrados en la inflamación.<sup>502</sup>

- Los adaptógenos regulan negativamente la translocación y expresión de NF-κB, la señalización de NF-κB y la activación mediada por NF-κB. inflamación<sup>326,336,434,436,437,441,545–560</sup>;
- Los adaptógenos regulan negativamente Fos y Jnk, los componentes del factor de transcripción AP-1 (Tabla 9), que regula muchos genes involucrados en la proliferación celular, migración, producción de ROS y degradación de la matriz extracelular<sup>17,502,561</sup>;
- Los adaptógenos cambian las respuestas dependientes de FoxO de la promoción de la apoptosis a la resistencia al estrés en respuesta a estrés oxidativo<sup>95</sup>; y
- Los adaptógenos activan la señalización de Nrf2. Normalmente, Nrf2 se encuentra en forma unida en el citosol con la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch reducida (Keap1). El Nrf2 disociado se transloca al núcleo, donde activa la señalización. transcripción de la fase II u otros genes de respuesta adaptativa, incluidas las enzimas implicadas en el metabolismo de GSH, NQO1,2 y HO <sup>1,226,550,553,554,558,561–577</sup>

La eficacia de los adaptógenos en el tratamiento de enfermedades agudas del tracto respiratorio posiblemente también sea parcialmente asociado con la regulación negativa de la señalización proinflamatoria NF-κB en varias células y tejidos involucrados en la respuesta inflamatoria aguda.

En conclusión, los efectos beneficiosos observados de los adaptógenos en los trastornos relacionados con el envejecimiento (Tabla 10) incluyen: neurodegeneración, aterosclerosis y deterioro de la apoptosis.<sup>23,368,369</sup>

## 5.1.5 | Adaptógenos en la regulación de la homeostasis energética

Los adaptógenos previenen los aumentos de NO inducidos por el estrés y, como tal, la producción de ATP sigue siendo eficiente y el rendimiento y la resistencia aumentan.<sup>18</sup> Los supuestos mecanismos de generación de ATP se muestran en la Figura 13.

Además de esta posible fuente de generación de ATP estimulada por adaptógenos, aparentemente existen algunas Otros mecanismos de regulación de la homeostasis energética por los adaptógenos. Por lo tanto, los adaptógenos presumiblemente disminuyen el nivel de c-AMP en las células cerebrales al desregular la expresión de genes involucrados en la regulación de cAMP.<sup>23</sup> En consecuencia, los niveles bajos de c-AMP disminuyen la actividad general de la proteína quinasa A (PKA). Los efectos de activación de PKA varían con la célula. Por ejemplo, la PKA estimula las lipasas en los adipocitos, mientras que en los miocitos y hepatocitos aumenta la formación de glucosa y su transformación catabólica en piruvato (glucólisis). Esto proporciona energía libre en forma de trifosfato de adenosilo (ATP) y dinucleótido de nicotina y adenina reducido (NADH), que son importantes en situaciones de estrés. respuesta. La regulación de los niveles de AMPc y la actividad de PKA es uno de los mecanismos de regulación de la energía del hogar. ostasis, un cambio metabólico entre el catabolismo y el anabolismo. Las transformaciones catabólicas inducidas por el estrés son inducidas por la regulación negativa del AMPc y la PKA por los adaptógenos. Aparentemente, la PKA está involucrada en el "ahorro de energía". efecto de los adaptógenos que favorece las vías anabólicas que consumen ATP. El aumento de los niveles intracelulares de ATP y la prevención de la conversión de ATP (a AMPc) se debe a una inhibición de la adenilato ciclasa por parte de los adaptógenos. El almacenamiento de ATP parece representar una fuente de energía para otras conversiones metabólicas dependientes de ATP.

CUADRO 10 Enfermedades asociadas al envejecimiento y genes implicados en la patogénesis y progresión, regulado a la baja por adaptógenos probados en células de neuroglia aisladas

Cáncer y gastrointestinal	Adenocarcinoma, carcinoma de próstata, colon y cáncer colorrectal, cáncer, tumor gastrointestinal, atrofia de la mucosa gástrica	132 genes
Lesión orgánica y anomalías	Discapacidad física	PDE11A, PDE3A, PDE4D sobreexpresadas
	Degeneración de las células del cono de la retina: inhibición	AIPL1 regulado a la baja, CNGB3 regulado positivamente
	Atrofia de la mucosa gástrica	CCKBR regulado a la baja
	Hipoestrogenismo	ESR1 regulado a la baja
	Atrofia vulvar posmenopáusica	ESR1α MTNR1A regulado a la baja
	Dolor—inhibición	KCNK10, PDE11A, PDE3A, PDE4D, SCN2B sobreexpresado
	Distrofia de conos	CDHR1, ESR1 regulados a la baja
	Prolapsos de órganos pélvicos	CNGB3, SERPINA1 regulados positivamente
Dermatológico	Rosácea	AKR1D1 regulado positivamente, MMP8 regulado a la baja
Inflamatorio y pulmonar	Enfisema pulmonar inhibición	PDE11A, PDE3A, PDE4D, SERPINA1 regulada positivamente
	Bronquiectasia	PDE11A, PDE3A, PDE4D sobreexpresadas
	Bronquitis crónica	MMP8, MTNR1A regulados a la baja
Neurológico y psicológico	Trastorno del sueño-vigilia no 24 horas	MTNR1A regulado a la baja
	Trastorno del horario sueño-vigilia	PDE3A regulada positivamente
Urológico	Infección recurrente del tracto urinario	ESR1 regulado a la baja
Cardiovascular	Miocardiopatía isquémica	PDE11A, PDE3A, PDE4D, PPP1R1A regulado positivamente
	Deficiencia de proteína de transferencia de ésteres de colesterol	CETP regulado a la baja
	Angina de pecho	PDE11A, PDE3A, PDE4D sobreexpresadas
	Enfermedad de los vasos pequeños cerebrales	PDE3A no regulada
Esquelético y conectivo tejido	Osteocondrodisplasia	COL9A1 regulado a la baja, PDE4D sobreexpresado
Metabólico	Resistencia al estrógeno	ESR1 regulado a la baja

en consonancia con el concepto de generación de ATP inducida por adaptógenos y sus posibles beneficios en el envejecimiento, enfermedades y fatiga.<sup>23</sup>

## 5.2 | Sinergia y antagonismo de varias plantas como antecedente para el descubrimiento de nuevos Medicamentos con mayor eficacia y seguridad

La tradición Kampo utiliza combinaciones fijas de plantas medicinales en proporciones estandarizadas. La idea de combinar dos o más plantas o sustancias, que serán más fuertes que cualquier ingrediente solo, es muy atractivo para varios

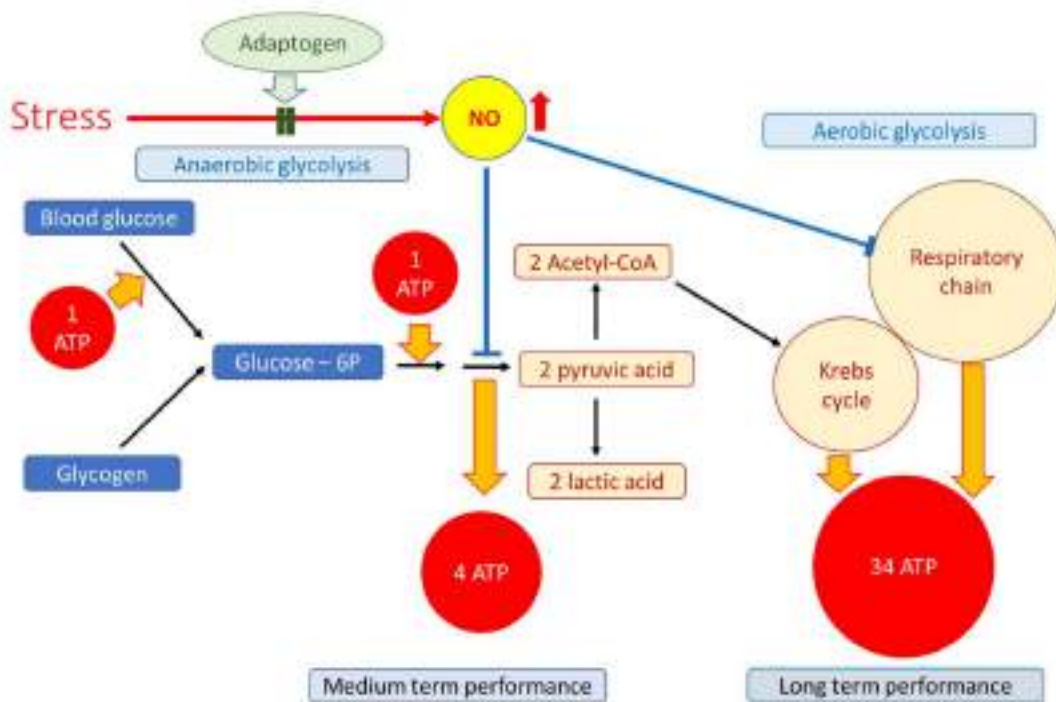


FIGURA 13 Representación esquemática del mecanismo molecular potencial por el cual la generación de óxido nítrico (NO) inhibe fuertemente la producción de energía celular a través de dos mecanismos: inhibición reversible (a partir de isoformas constitutivas de la óxido nítrico sintasa [NOS]) e irreversible (a partir de la NOS inducible [iNOS]) del citocromo P450578; e inhibición de la glucólisis a través de la modificación de los grupos SH de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa.<sup>579</sup> En la glucólisis anaeróbica, el glucógeno muscular se convierte en ácido láctico a través de la glucosa-6-fosfato, produciendo tres moléculas de ATP por cada residuo de glucosa. La oxidación aeróbica de la glucosa es necesaria para el ejercicio sostenido y proporciona 34 moléculas de ATP por residuo de glucosa a través del ciclo de Krebs y la cadena respiratoria, un proceso que ocurre 1 minuto después de la generación anaeróbica de ATP. Si no se genera un suministro suficiente de ATP, se continúa con la glucólisis anaeróbica. Los niveles de NO aumentan durante el estrés, lo que reduce el rendimiento al inhibir la producción de ATP. Los adaptógenos previenen los aumentos de NO inducidos por el estrés<sup>18</sup> y, como tal, la producción de ATP sigue siendo eficiente y el rendimiento y la resistencia aumentan.<sup>26</sup> Actualizado a partir de los dibujos de los autores<sup>26</sup> [La figura en color se puede ver en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

razones: los ingredientes pueden tener diferentes objetivos y mecanismos de acción en los organismos humanos y, por lo tanto, mejor efecto como combinación; y la combinación se puede utilizar en dosis más bajas y puede ser menos tóxica si la hay. El ingrediente contiene una impureza tóxica. Los ingredientes también pueden actuar sinérgicamente, proporcionando así nuevos y únicos efectos que no son posibles de obtener por ningún ingrediente de forma independiente. Sinérgicamente significa que la combinación es activa, mientras que los ingredientes por separado son inactivos.<sup>17,23,25,451</sup> La sinergia también puede interpretarse como la generación de una nueva actividad farmacológica, que solo es específica para la combinación de dos o más ingredientes.<sup>17,23,451,580</sup> Se trata de un fenómeno fantástico que aún no se ha comprendido por completo; sin embargo, se ha observado en varias interacciones en diferentes niveles de comunicación intracelular, extracelular, orgánica, social y de otro tipo.

Esta comparación está en línea con nuestras observaciones realizadas durante nuestro análisis de la expresión génica. Perfiles de microarrays de todo el transcriptoma de células neurogliales aisladas después de la incubación con varios extractos de plantas adaptógenas, sus combinaciones y compuestos purificados.<sup>17,23,25,451</sup> Se concluyó que este modelo experimental es muy útil para evaluar interacciones sinérgicas y antagónicas de varios extractos de plantas, con el objetivo de descubrir una actividad farmacológica inesperada de nuevas combinaciones o para eliminar los efectos adversos de los ingredientes debido a su

interacciones dentro de redes moleculares intracelulares.<sup>17,25</sup> Un análisis posterior de los efectos posteriores de los datos de microarrays de ARNm permite predecir los efectos farmacológicos de combinaciones fijas.<sup>17,25,451</sup>

Por ejemplo, se encontró que la combinación fija de *Eleutherococcus* y *Andrographis* podría ser útil para El tratamiento de la encefalitis debido a la inhibición sinérgica de la expresión de varios genes del red molecular implicada en el desarrollo de la encefalitis, mientras que ni *Eleutherococcus* ni *Andrographis* tienen individualmente un efecto sobre estos genes.<sup>25</sup> Aunque el análisis de microarrays no proporcionó la prueba final de la Eficacia de esta combinación fija en humanos con encefalitis después de su administración oral proporcionó información sobre sus efectos predecibles (puntuación  $z > 2$ ) sobre las enfermedades y las funciones biológicas, así como conocimientos sobre posibles efectos secundarios. genes y direcciones para futuras investigaciones y posible implementación en la práctica.

Este enfoque se implementó para la evaluación de las interacciones sinérgicas y antagónicas de *R. rosea* (RR), *W. somnifera* (WS), *E. senticosus* (ES), *Rhaponticum carthamoides* (RC), *Bryonia alba* (BA) y melatonina (M), con el propósito de predecir los perfiles farmacológicos y toxicológicos potenciales de sus combinaciones (RR-BA, RR-WS, WS-M, RC-ES-WS).<sup>17,25,451</sup>

Se encontró que el WS en combinación con la melatonina desregula sinérgicamente varios genes involucrados en la regulación del glucagón, la principal hormona catabólica que aumenta la concentración de glucosa y grasa en el torrente sanguíneo, lo que sugiere que WS-M podría ser útil para la prevención de la diabetes tipo 2.<sup>17</sup> Otro efecto sinérgico La interacción de WS con RR indujo la desregulación de 20 genes, 10 de los cuales contribuyen a la activación prevista del desarrollo neuronal, lo que sugiere un efecto beneficioso de esta combinación sobre el deterioro relacionado con la edad de la memoria y las funciones cognitivas.<sup>17</sup>

Estos modelos tienen en cuenta las interacciones dentro de la red biológica, que son importantes si se toman medicamentos. Actúan sobre diversos objetivos en la red o si los mecanismos de retroalimentación homeostática son efectivos. Farmacología del sistema Los modelos son útiles para describir mecanismos sinérgicos de acción de combinaciones complejas de plantas medicinales. El término sinergia es apropiado para las interacciones de dos o más ingredientes que conducen a un desarrollo farmacológico cualitativamente nuevo. efectos lógicos, por ejemplo, a la expresión de genes que no pueden obtenerse por ningún ingrediente individual de forma independiente. Por el contrario, el antagonismo se produce como resultado de la interacción de varios ingredientes en una combinación, lo que conduce a la ausencia, reducción o prevención de los efectos de cualquier ingrediente individual en esta combinación.<sup>17,23,25,452</sup>

## 6 | DESAFÍOS Y CUESTIONES REGULATORIAS

### 6.1 | Terminología

El término adaptógenos, al igual que los términos antioxidantes y vitaminas, aún no se usa comúnmente para referirse a un organismo distinto. grupo farmacológico a pesar de que los términos actividad adaptogénica y adaptógeno han sido adoptados por autoridades reguladoras de medicamentos y médicos generales en Europa, Estados Unidos y Asia.

En 2008, la Agencia Europea de Medicamentos publicó un "Documento de reflexión sobre el concepto adaptogénico", que fue Basado en y que se refiere a los 18 artículos de revisión publicados entre 1947 y 2005, que incluyen principalmente estudios sobre *Eleutherococcus* y algunos otros adaptógenos.<sup>581</sup> En esta revisión, HMPC (autores anónimos) concluyó:

- El principio de una acción adaptogénica necesita mayor clarificación y estudios en el área preclínica y clínica. El término no está aceptado en la terminología farmacológica y clínica que se utiliza habitualmente en la UE.
- El HMPC es consciente del hecho de que se han realizado numerosos estudios preclínicos y clínicos con vistas a que prueba el concepto de adaptógeno. Sin embargo, los datos clínicos tienen una serie de deficiencias, como deficiencias en la descripción de los criterios de inclusión y exclusión, descripción de la medicación, diagnóstico, diseño del estudio, análisis, etc. Existe una amplia gama de condiciones clínicas que se han investigado y en algunos estudios el número de pacientes fue muy pequeño. Ninguno de los estudios sería suficiente para corroborar la eficacia de las preparaciones de *Eleutherococcus* en un contexto claramente definido.



condición clínica definida, aunque, en total, los datos disponibles son suficientes para justificar una mayor investigación sobre el concepto de adaptógenos.

- Como el término "adaptógeno" no se considera apropiado para una autorización de comercialización, se requieren más estudios clínicos y datos sobre Sería necesaria la eficacia en una condición clínica bien definida.
- El concepto de adaptógenos es suficiente para ser considerado en la evaluación de los productos medicinales tradicionales a base de hierbas. (por ejemplo, monografía sobre la raíz de Eleutherococcus).<sup>3</sup>

Desde la publicación del "Documento de reflexión sobre el concepto adaptogénico", se han realizado una enorme cantidad de estudios que Enriquecer significativamente el conocimiento actual de la farmacología, la eficacia clínica y los mecanismos de acción de Se han publicado artículos sobre adaptógenos. El término adaptógenos se ha utilizado en numerosas publicaciones indexadas en PubMed que demuestran claramente que la afirmación "como tal, el término no está aceptado en la terminología farmacológica y clínica que se utiliza habitualmente en la UE" está ahora muy lejos de la realidad.

Diversos productos medicinales a base de hierbas adaptogénicas, que se dividen formalmente en dos categorías (EC - tradicional, utilizado durante al menos 30 años, incluidos al menos 15 años dentro de la UE; y uso bien establecido, utilizado dentro de la UE durante al menos 10 años, con eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad), tienen un nivel comúnmente aceptable de seguridad y eficacia en diversas enfermedades. Sin embargo, se necesitan más pruebas de ensayos clínicos a gran escala y bien controlados. Los ensayos de productos botánicos uniformes de alta calidad y sus datos de farmacovigilancia de fase III son esenciales para una mayor mejora. Implementación en la práctica común, al menos para disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad y como terapia adyuvante en Infecciones y enfermedades crónicas.

En otros informes de evaluación<sup>1,2</sup> el HMPC concluyó que las preparaciones de tres plantas adaptógenas pueden ser Utilizados oficialmente como productos medicinales tradicionales a base de hierbas.

- Rhodiola: para el alivio temporal de los síntomas del estrés, como la fatiga y la sensación de debilidad, en Austria, Italia, Países Bajos, España, Suecia y el Reino Unido.<sup>1</sup>
- Ginseng<sup>2</sup> y Eleutherococcus<sup>3</sup> : para el alivio de los síntomas de astenia (pérdida anormal de fuerza y energía) como el cansancio y la debilidad en Francia, Alemania, Lituania, Polonia, España y Suecia.<sup>2,3</sup>

Además, varios productos de Eleutherococcus tienen autorización de comercialización en Alemania y Dinamarca como Productos medicinales a base de plantas con un uso bien establecido como tónicos para vigorizar a personas con fatiga y deterioro cognitivo, en la disminución de la capacidad y del poder de concentración, así como contra el cansancio y en los períodos de convalecencia.<sup>3</sup>

De manera similar, un gran número de productos de ginseng tienen autorización de comercialización en Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Letonia, Polonia, Portugal y España como productos medicinales a base de hierbas indicados para su uso "como tónico en caso de cansancio y debilidad o disminución de la capacidad mental y física, así como en la concentración", en "astenia, como falta de concentración, fatiga, debilidad, cansancio, falta de vitalidad o en convalecencia" y en "agotamiento, fatiga y en convalecencia; puede probarse en la falta de concentración en personas de mediana edad y mayores cuando se han excluido otras causas de la afeción".

## 6.2 | Consistencia de los resultados de los estudios clínicos

El desafío más importante está relacionado con la evidencia de la eficacia clínica de los adaptógenos para el tratamiento de Muchas enfermedades inducidas por el estrés y relacionadas con el envejecimiento, que deberían demostrarse en estudios aleatorizados a gran escala y de doble ciego. estudios clínicos ciegos, controlados con comparadores e imparciales.

Los estudios sobre preparaciones bien definidas a menudo muestran resultados contradictorios, lo que es un rasgo común de las medicinas a base de hierbas. preparaciones per se. Aunque numerosos estudios de adaptógenos han sugerido una seguridad y tolerancia ventajosas Aunque el perfil de efectividad de los medicamentos a base de hierbas es menor que el de los medicamentos convencionales, también reconocemos varias desventajas.

Las preparaciones a base de hierbas, aunque estandarizadas en cuanto a los componentes activos, siguen siendo muy complejas.

Las mezclas de muchos compuestos pueden tener efectos positivos y negativos variables según factores que tienen un impacto crucial en la reproducibilidad de la actividad farmacológica (por ejemplo, condiciones de cultivo, territorio regional y diferencias de género). Las dificultades en la fabricación colocan a las preparaciones a base de hierbas en desventaja frente a las convencionales.

medicamentos, que son compuestos individuales que permanecen idénticos y reproducibles de un lote a otro durante la producción.

Además, diversas preparaciones herbales estandarizadas de la misma planta medicinal pueden tener diferentes

Respuestas dosis-efecto farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por ejemplo, la dosis máxima activa antifatiga, antidepressiva y antiestrés de la marca SHR-5 de extracto de *R. rosea* 355–357,360 podría ser inactiva durante un

extracto diferente de *R. rosea* a pesar del hecho de que ambos productos se extraen de raíces de *Rhodiola* que tienen diferentes composiciones químicas.<sup>350,582</sup> Finalmente, reconocemos las dificultades en la producción de medicamentos a base de hierbas.

productos que proporcionen una eficacia reproducible en el tiempo, y esto representa un serio desafío y limitación

de medicamentos a base de plantas y suplementos dietéticos en general. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, el desarrollo

El desarrollo de preparaciones a base de hierbas para la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades es de gran interés y ha

Potencial prometedor para terapias seguras, efectivas y asequibles con una tolerabilidad superior y una baja incidencia de

Se necesitan más pruebas de estudios clínicos debidamente controlados para respaldar las afirmaciones sobre la salud y

Indicaciones de preparaciones herbarias de calidad farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades.

### 6.3 | Modelos de farmacología de redes y biología de sistemas para la evaluación de la actividad pleotrópica de los adaptógenos

Los adaptógenos son multitareas en términos de sus efectos farmacológicos.

Los adaptógenos tienen efectos farmacológicamente pleiotrópicos, incluidos efectos antiestrés/antifatiga, estimulantes, tónicos,

Tiene actividad antidepressiva, neuroprotectora, cardioprotectora, hepatoprotectora, gastroprotectora, antioxidante, autoinflamatoria, inmunomoduladora, antitumoral, antiviral, antibacteriana e hipoglucémica.<sup>1–4</sup>

La actividad se debe a su acción sobre los genes que codifican hormonas, factores de transcripción y otras proteínas reguladoras,

que desempeñan un papel clave en la regulación de muchas vías de señalización intracelular canónica y redes moleculares.

así como la comunicación extracelular en el sistema neuroendocrino-inmune.

La especificidad de la acción farmacológica de las distintas plantas adaptogénicas depende tanto de la composición química de los extractos como de la dosis. En teoría, es posible que exista una actividad específica del producto (o del compuesto).

para lograr en la dosis/concentración más pequeña, cuando un compuesto interactúa selectivamente con un solo tipo de receptor, lo que puede

desencadenar vías de señalización mínimas en una red molecular. Aunque la molécula efectora (ligando) en

Las dosis más altas pueden interactuar de forma no específica con numerosas moléculas de varias redes, lo que puede causar ambas cosas.

Regulaciones negativas por retroalimentación e interacciones antagónicas de varias redes moleculares, lo que da como resultado resultados bastante diferentes.

Respuestas farmacológicas y efectos tóxicos.

En dosis bajas y normales, los adaptógenos actúan como imitadores suaves del estrés, aumentando el rango homeostático (Figura 1).

y que resultan en una mayor resistencia al estrés. En dosis más altas, pueden suprimir la inflamación y, por lo tanto, prevenir el envejecimiento

prematureo y mantener la salud y la vitalidad. Esta es la diferencia "específica" de los adaptógenos, que

activan vías de señalización adaptativas y aumentan la supervivencia y la resiliencia frente al estrés, a partir de otros compuestos naturales, los llamados PAINS (PAN-assay Interference compouNdS), como la toxoflavina, el galato de epigallocatequina,

La quercetina, el  $\beta$ -sitosterol, la rutina y la curcumina no cumplen estos criterios, a pesar de sus efectos pleiotrópicos inespecíficos en numerosos experimentos in vitro.<sup>583</sup>

Los adaptógenos estimulan la neurogénesis y exhiben actividad neuroprotectora, lo que sugiere sus posibles beneficios en

trastornos neurodegenerativos. Sorprendentemente, desencadenan vías de señalización apoptóticas asociadas con la terapia antitumoral.

La regulación de la resistencia al estrés y de los genes proapoptóticos no es necesariamente una paradoja. Los adaptógenos estimulan los mediadores de la respuesta al estrés y los factores de transcripción,<sup>17</sup> que pueden orquestrar diferentes patrones de

Expresión genética basada en la dosis de adaptógenos, quizás activando genes de resistencia al estrés normales o pequeños.

dosis, pero los genes proapoptóticos en dosis altas más allá de un cierto umbral. Posiblemente, los adaptógenos regulan diferentes genes en diferentes tipos de células, causando apoptosis en algunas células (por ejemplo, células cancerosas) mientras promueven la supervivencia en otras (por ejemplo, en neuronas y células gliales). Es importante destacar que la inducción de la apoptosis por adaptógenos puede causar la muerte de células dañadas o anormales, lo que puede prolongar la vida útil de todo el organismo.

El proceso adaptogénico se puede estudiar muy bien utilizando la "biología de sistemas" y la "farmacología de redes". Enfoques, que tienen el potencial de proporcionar tratamientos basados en plantas para enfermedades complejas, afecciones crónicas, y síndromes. Se trata de un sistema extraordinariamente complejo de interacciones sinérgicas de redes moleculares y celulares. sistemas de comunicación que literalmente suman más que la suma de las partes. También requiere un análisis detallado. En segundo lugar, la comprensión de los conceptos de enfermedad, como hemos esbozado en este manuscrito y, en segundo lugar, el uso de técnicas farmacológicas adecuadas. modelos para comprender tales efectos. No puede haber una correlación unívoca entre el uso como adaptógeno y un modelo específico, y la idoneidad de un modelo debe evaluarse cuidadosamente antes de comenzar las aplicaciones experimentales. Estos enfoques pueden ayudar a comprender mejor estos sistemas complejos y este es un desafío clave en el futuro.

## 6.4 | Seguridad y farmacocinética de los adaptógenos

La literatura publicada sobre Rhodiola, Eleutherococcus, Withania, ginseng y Schisandra no proporciona razones. Por cuestiones de seguridad, las preparaciones a base de hierbas que contienen adaptógenos no son dañinas cuando se preparan y se usan en condiciones específicas. No se han reportado eventos adversos graves a partir de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos o informes de farmacovigilancia que puedan correlacionarse claramente con la ingestión de adaptógenos (informes de evaluación de la EMA 2012-2014).<sup>1-4</sup> Se podría sugerir que una tolerancia tan alta en humanos y una tasa baja de eventos adversos. Los eventos adversos pueden deberse a su mala absorción y baja biodisponibilidad. Sin embargo, los datos disponibles sobre absorción, La distribución, el metabolismo y la excreción de los componentes activos de las plantas adaptógenas muestran que algunos de estos. Tienen una alta biodisponibilidad y se absorben rápidamente y se distribuyen ampliamente en todos los órganos y tejidos involucrados en la regulación del sistema neuroendocrino-inmunitario. Otros se metabolizan en metabolitos más activos o significativos. afectan significativamente a la microbiota intestinal, que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis y el desarrollo. desarrollo de varias enfermedades crónicas, incluido el cáncer colorrectal asociado a colitis, entre otras.

Así, los primeros estudios farmacocinéticos de adaptógenos<sup>584-586</sup> que administraron por vía intraperitoneal eleuterósido B marcado con <sup>3</sup>H (con radiactividad localizada en la aglicona, 52  $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ ) en ratas demostraron que. El eleuterósido B se absorbe rápidamente en la sangre y se distribuye en el hígado, los riñones, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el timo, bazo, corazón, testículos, cerebro e hipófisis. El grado en que un compuesto se distribuye por todo el cuerpo tiene un gran impacto en su utilidad terapéutica.

La concentración más alta de la etiqueta en la sangre se observó 15 minutos después de la administración de la etiqueta marcada con <sup>3</sup>H. Eleuterósido B, y esta concentración cayó bruscamente en 4 horas y se eliminó principalmente a través de los riñones. sistema con la orina. Aproximadamente el 35% del fármaco marcado se eliminó por la orina 2 h después de la administración, el 55% después de 4 h y el 90% después de 48 h. Una pequeña cantidad de radiactividad (2,5%-3%) se eliminó con las heces. del fármaco marcado se acumuló rápidamente en los órganos y tejidos. De hecho, después de sólo 15 minutos, el 88% se absorbió y retenido en un nivel alto durante un período bastante largo. Después de 8 h, hasta el 30% del fármaco administrado todavía se retenía en los órganos y tejidos. Esto representa un nivel excepcionalmente alto de incorporación de eleuterósido B marcado en. El hígado y los riñones se eliminan rápidamente de estos órganos. Los altos niveles de eleuterósido B marcado en el páncreas probablemente se puede atribuir a su participación activa en el proceso de digestión y a su síntesis de dos hormonas importantes: insulina y glucagón. La acumulación de eleuterósido B en las glándulas suprarrenales durante hasta 4 horas sugiere su influencia en el sistema hipófisis-cortical suprarrenal. En el cerebro, un nivel mínimo de incorporación de. Se observó una reducción insignificante de la marca radiactiva con el tiempo. El eleuterósido B no atraviesa la barrera hematoencefálica.<sup>584-586</sup> Curiosamente, la biodisponibilidad de los eleuterósidos B y E individuales después de la administración oral. La administración de un extracto acuoso de *E. senticosus* aumentó significativamente en comparación con la administración oral.

administración de compuestos individuales. Ambos eleuterósidos se metabolizan y excretan principalmente en el hígado y el riñón.<sup>587</sup> La absorción de los eleuterósidos<sup>588</sup> y la isofraxidina<sup>589</sup> administrados por vía oral también fue rápida, con concentración máxima observada a las 0,4 y 0,2 h, respectivamente.

Los compuestos lipofílicos como los lignanos están bien distribuidos en los tejidos y órganos, donde su contenido es mayor que la del plasma sanguíneo.<sup>590</sup>

La absorción de cualquier fármaco potencial es una consideración crítica, especialmente para la dosificación oral. Se han realizado muchos estudios farmacocinéticos de otros adaptógenos, incluidos ensayos clínicos.<sup>339,584–611</sup> Algunos de estos estudios Los estudios proporcionaron evidencia del nivel y la concentración en estado estable de compuestos activos en la sangre de humanos. Los sujetos que recibieron administración oral de los medicamentos a base de hierbas en dosis terapéuticas. Estas concentraciones estaban en línea con las utilizadas en estudios in vitro.<sup>591,598</sup> Como ejemplo, la concentración de andrografólido (el compuesto activo de *Andrographis* y su combinación con *Eleutherococcus*) en el plasma sanguíneo de sujetos humanos fue de aproximadamente 3,5  $\mu\text{M}$  a las 2 h después de la ingestión del fármaco,<sup>591</sup> lo que es adecuado para exhibir un efecto anti-PAF in vitro ( $\text{EC}_{50}$ , 5  $\mu\text{M}$ ).<sup>440</sup> Una comparación de los resultados obtenidos en humanos y ratas mostró que la farmacocinética de Las concentraciones plasmáticas de andrographolide son similares en ambas especies. Se ha comprobado que el andrographolide se absorbe rápidamente y casi totalmente ( $T_{1/2\text{abs}}$  de unos 25 min) en la sangre (biodisponibilidad = 91 %,  $F = 0,91$ ) tras la administración oral de extracto de *Andrographis* a una dosis terapéutica (20 mg/kg). Por tanto, en la fase de absorción, la concentración de andrographolide en la sangre no cambia significativamente durante las primeras 1,5 horas y aumenta hasta un nivel máximo a las 2 horas después de la administración oral. Se une intensamente a las proteínas sanguíneas y se redistribuye entre la sangre y los tejidos en 1 a 2 h. El tiempo medio de eliminación está en el rango de 2 a 7 h.<sup>591</sup> El estudio de distribución tisular de andrografólido reveló la concentración tisular más alta en el riñón, seguido por el hígado, el bazo y el cerebro, mientras que se observó una concentración casi idéntica en el corazón y los pulmones.<sup>592</sup>

Se estudió la farmacocinética de tres compuestos activos (tirosol, rodilósido y rosavina) de extractos de *R. rosea* en roedores<sup>597–603</sup> y voluntarios sanos.<sup>597</sup> El salidroside se absorbió rápidamente en la sangre de ratas ( $t_{\text{max}} = 1$  h; biodisponibilidad: 75%–90%) y se metabolizó a tirosol dentro de las 2 h posteriores a la administración oral de *R. rosea*.

extracto. La concentración de tirosol alcanzó su valor máximo entre 1,5 y 2,0 h y luego disminuyó.

Potencialmente al nivel basal dentro de las 3 horas posteriores a la administración oral del extracto. Muchas de las farmacocinéticas medidas Los parámetros cinéticos de la salidroside purificada fueron significativamente diferentes cuando se administró el compuesto puro ( $C_{\text{max}}$ ,  $V_{\text{dis}}$ , AUC,  $t_{1/2}$  y  $t_{\text{max}}$  e IC más altos) en lugar del extracto de la planta. La rosavina tuvo una biodisponibilidad menor (20%–26%) y se eliminó de la sangre en 2 h. La farmacocinética de la rosavina en humanos es diferente a la de las ratas. Por ejemplo, tanto el  $t_{\text{max}}$  (2 h) como la tasa de eliminación fueron más largos en humanos después de la administración oral.

de comprimidos de *Rhodiola* en una dosis diaria terapéutica. La concentración máxima y la semivida de eliminación de la salidroside fueron dos o tres veces mayores que las de rosavina. La eliminación de salidroside de la sangre fue 1,8 veces mayor.

más largo que el tiempo de eliminación de la rosavina. El efecto beneficioso de *R. rosea* sobre el rendimiento mental en humanos,

Cabe destacar que el efecto de salidroside en la sangre humana se observó 1 hora después de la administración oral y se prolongó durante más de 3 horas. Durante este período de tiempo, la concentración de salidroside en la sangre humana fue de aproximadamente 587 ng/ml después de 1 hora y de 483 ng/ml después de 4 horas.<sup>597</sup>

Se encontró que después de la administración intravenosa, la salidroside se metabolizó ampliamente a tirosol y luego

Se distribuye a varios órganos y se elimina rápidamente. Los niveles más altos de p-tirosol se detectaron en el corazón, seguido del bazo, los riñones, el hígado y los pulmones.<sup>603</sup>

Cabe señalar que muchos de los parámetros farmacocinéticos medidos del salidroside purificado fueron significativamente diferentes cuando se administró el compuesto puro ( $C_{\text{max}}$ ,  $V_{\text{dis}}$ , AUC,  $t_{1/2}$  y  $t_{\text{max}}$  y CI más altos) en lugar del extracto total de la planta,<sup>597</sup> lo que indica una interacción con los demás componentes del extracto de la planta.

También cabe destacar que la actividad biológica de los preparados de *R. rosea* no se debe enteramente a salidroside y tirosol sino más bien a todo el complejo de sustancias que se extraen de *R. rosea*. Esto también es Esto es cierto para el ginseng, la schisandra y, presumiblemente, para todos los demás adaptógenos.

Se ha estudiado la farmacocinética de diferentes compuestos activos del ginseng tanto en animales como en humanos.<sup>2</sup> La biodisponibilidad de los ginsenosidos es baja después de la administración oral, pero el comportamiento farmacocinético difiere entre varios ginsenosidos.<sup>35,611</sup> Los ginsenosidos altamente glicosilados Rb1, Rb2, Rc, Rd., Re, Rg1 y Rg2 tienen una baja

estabilidad en el tracto gastrointestinal y se convierten fácilmente en monoglucósidos y ginsenósidos agliconados (p. ej., CK, Rh2, Rh1 y F1) por el ácido gástrico y/o la flora intestinal.<sup>35,611–616</sup>

Tras la administración oral, las concentraciones sanguíneas de ginsenósidos son elevadas, pero su tasa de absorción es baja. El perfil de absorción de los ginsenósidos en la mucosa intestinal y la disponibilidad de ginsenósidos intactos y sus metabolitos en los intestinos son excepcionalmente bajos.<sup>35,611</sup> La concentración máxima de ginsenósidos en plasma es Se alcanzan en 2 h, lo que sugiere que se absorben y distribuyen rápidamente en los tejidos. Rg1, Re, Rb1 y Rc llegan al cerebro, pero sus concentraciones disminuyen rápidamente con el tiempo.<sup>35,617</sup> Rg1 y Re se distribuyen más fácilmente en el cerebro y se consideran los principales componentes que afectan directamente a las neuronas del SNC.<sup>617</sup> El nivel plasmático Los estudios de ginsenósidos indican que los ginsenósidos de protopanaxadiol tienen concentraciones más altas y vidas medias más largas que los ginsenósidos de protopanaxatriol.<sup>35,617</sup> Después de la biotransformación de los ginsenósidos, la microbiota en el intestino produce productos desglicosilados.<sup>358,618–620</sup> Las bacterias intestinales aisladas de las heces humanas y algunos alimentos derivados Los microorganismos, así como los hongos del suelo alrededor de las raíces del ginseng, convierten los ginsenósidos glicosilados en el compuesto K,<sup>612,620,621</sup> que tiene un gran potencial para la quimioprevención del cáncer.<sup>342</sup> El compuesto K fue el único ginsenósido detectado en el plasma y la orina después de la administración oral de Rb1.<sup>622</sup> Los productos desglicosilados se absorben mejor que los ginsenósidos debido a su mayor capacidad para permear las membranas biológicas.<sup>623</sup>

La evaluación de la EMA de la literatura disponible sugiere que los metabolitos de los ginsenósidos contribuyen sustancialmente a los efectos farmacológicos del ginseng.<sup>2</sup> Los metabolitos se distribuyen bien en la mayoría de los tejidos.<sup>593</sup> Concluyeron que los metabolitos de los ginsenósidos producidos por la microbiota intestinal podrían ser biológicamente más activos que sus precursores.<sup>2</sup> Los resultados de estudios recientes<sup>624,625</sup> están en línea con esta conclusión: la preparación de ginseng con Un mayor contenido de ginsenósidos raros fue más activo en su capacidad para prevenir síntomas de estrés como fatiga, deterioro de la memoria, reducción de la concentración y déficit de atención relacionados con el trabajo diario en sujetos sanos<sup>624</sup>, así como una mayor potenciación a largo plazo en cortes de hipocampo de ratas.<sup>625</sup> Un metabolito activo del ginseng puede diferir en distribución y depuración de su compuesto original, y el compuesto original y su metabolito pueden ser bioactivos mediante mecanismos similares o diferentes.<sup>342</sup>

Los resultados de los estudios de interacción entre hierbas y fármacos de varios adaptógenos son contradictorios.<sup>1–4,598,626–628</sup> Se han observado interacciones con algunas isoenzimas CYP en estudios in vitro solo en altas concentraciones de extractos de hierbas. que están muy por encima de sus niveles sanguíneos cuando se toman en las dosis terapéuticas estándar y no están asociados con marcadores activos.<sup>1,598,626–628</sup> Pocos estudios clínicos mal realizados en un número limitado de sujetos sanos (falta de placebo, La aleatorización adecuada, el procedimiento para el cumplimiento del tratamiento, los datos farmacocinéticos, el consumo suficientemente controlado de ingredientes alimentarios activos en el CYP, etc.) no proporcionan evidencia sólida que respalde la relevancia clínica de los efectos de interacción observados in vitro.

En general, la farmacocinética de varios compuestos de extractos de plantas adaptogénicas es diferente dependiendo de su estructura química, lipofiliidad, solubilidad en agua, actividad metabólica, concentración, así como la presencia de Otros compuestos bioactivos en las muestras de prueba. Los adaptógenos se distribuyen en todos los órganos y tejidos involucrados en la regulación neuroendocrina e inmune

sistema donde desencadenan la expresión de hormonas y reguladores metabólicos clave de las respuestas de defensa y homeostasis celular. Esa es una de las explicaciones probables de los efectos pleotrópicos de los adaptógenos. Finalmente, algunos Los adaptógenos interactúan activamente con la microbiota intestinal, lo que da como resultado la prevención de la progresión de enfermedades inflamatorias crónicas. enfermedades.

## 7 | CONCLUSIONES GENERALES

El concepto adaptogénico no tiene una larga historia como análogo del TMS, aunque las plantas adaptogénicas tienen Se han utilizado en TMS como hierbas rejuvenecedoras, tónicos de Qi, rasayanas y restauradores durante siglos y las autoridades reguladoras de medicamentos en Europa y Estados Unidos las consideran formalmente "tradicionales". Cuenta con el respaldo de una Enfoque basado en la evidencia y evaluaciones estadísticas de estudios farmacológicos y clínicos de eficacia y seguridad

de medicamentos a base de plantas estandarizados, así como sus mecanismos de acción. La eficacia de las plantas utilizadas en la estimulación magnética transcraneal se ha investigado utilizando teorías y métodos modernos de biología de sistemas y farmacología de redes. En esta revisión, resumimos nuestro conocimiento sobre las plantas adaptogénicas comunes utilizadas como preparaciones médicas oficiales en URSS/Rusia y en la medicina tradicional china, la medicina Ayurveda y otras técnicas de estimulación magnética transcraneal y medicina alternativa. En general, los principios básicos de la EMT están en línea con los del concepto adaptogénico, que utiliza modelos de biología de sistemas y farmacología de redes para comprender los fundamentos de la EMT, como la "energía vital"/qi (chino)/prana (indio)/pneuma (Grecia)/zorutyun (armenio)/od (alemán)/ruah (hebreo) y mana (polinesio), que están relacionados con la adaptabilidad. El equilibrio yin-yang se puede interpretar como "homeostasis", mientras que "shanghuo"—como un estado de homeostasis amenazada y resistencia reducida al estrés, que aumenta con

adaptógenos.

Los adaptógenos desempeñan un papel clave en la defensa de los organismos contra los desafíos ambientales, incluidas las bacterias dañinas. Enfermedades transmitidas por insectos, rayos ultravioleta excesivos del sol y desafíos derivados de la contaminación, exceso de calor y frío y hipoxia.

La clave para comprender los adaptógenos es su papel en el establecimiento y mantenimiento de la homeostasis adaptativa mediante desarrollar la resistencia natural del cuerpo a los factores estresantes, que pueden ser físicos, químicos, biológicos y psicológicos. naturaleza. Los adaptógenos funcionan como vacunas contra el estrés para activar el sistema de defensa del cuerpo y la tasa metabólica, contrarrestar los efectos físicos negativos del estrés y restablecer el equilibrio y la salud del cuerpo.

- Si el sistema inmunológico no funciona correctamente debido a una reacción exagerada o insuficiente a los desafíos, los adaptógenos ayudan a restablecer la respuesta inmune adecuada.
- Si el sistema inmunológico está demasiado activo, provocando alergias y asma, artritis reumatoide o lupus, adaptógenos reducir la respuesta del sistema inmunológico y devolverlo a un nivel normal.
- Si el sistema inmunológico está poco activo, lo que provoca resfriados frecuentes, bronquitis, infecciones de los senos nasales o del oído e incluso neumonía o causar anemia o problemas digestivos como úlceras o diarrea crónica, los adaptógenos pueden ayudar fortalecer la respuesta inmune, poniendo así fin al ciclo de enfermedades.
- Si la química del cerebro está desequilibrada, los adaptógenos pueden restablecer el equilibrio, teniendo efectos profundos en la función cognitiva, función, memoria y estado de ánimo.

El poder de los adaptógenos va mucho más allá del sistema inmunológico.

- Los adaptógenos pueden corregir desequilibrios en los ciclos de división celular que hacen que las células se dividan de forma descontrolada. de esta manera, eventualmente causando cáncer.
- Los adaptógenos tienen el potencial de prevenir o posponer enfermedades crónicas asociadas con el envejecimiento, reconociendo su una capacidad extraordinaria para arreglar lo que está mal, potenciar lo que está bien, mantener el cuerpo en equilibrio y prevenir el deterioro del cuerpo. funciones se deterioren.
- Se han observado efectos adaptogénicos como los observados en el ginseng, la rodiola, el eleutherococo, la withania y la schisandra. científicamente validado como eficaz contra la inflamación crónica, la aterosclerosis, el deterioro cognitivo neurodegenerativo (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia), los trastornos metabólicos, la diabetes, cáncer y una serie de otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

En general, en esta revisión, por primera vez comparamos y analizamos principios, conceptos y usos básicos comunes. de plantas adaptogénicas utilizando un enfoque comparativo intercultural. Demostramos que el concepto de adaptabilidad Togens proporciona una justificación científica para las plantas adaptogénicas tradicionalmente utilizadas en tratamientos relacionados con el estrés y el envejecimiento. enfermedades. En conclusión, los principios básicos de la EMT están en línea con los del concepto adaptogénico, que utiliza modelos de biología de sistemas y farmacología de redes para comprender los fundamentos de la TMS.

## CONFLICTO DE INTERESES

Alexander G. Panossian es un trabajador autónomo de la empresa de investigación y desarrollo Phytomed AB. Tiene una Acuerdo de contratista independiente con Europharma USA Inc. No tiene acciones ni intereses financieros en ninguna Compañía farmacéutica. Todos los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

Alexander G. Panossian inició este proyecto, planificó y escribió el primer y último borrador del manuscrito.

Otros autores agregaron partes específicas, revisaron y editaron críticamente los borradores y aprobaron la versión final del documento manuscrito.

## ORCIDO

Alejandro G. Panossian <https://orcid.org/0000-0002-8467-4525>

Thomas Efferth <http://orcid.org/0000-0002-2637-1681>

## REFERENCIAS

- EMA/HMPC/232100/2011. Informe de evaluación de *Rhodiola rosea* L., rizoma y raíz. Basado en el artículo 16d (1), el artículo 16f y el artículo 16h de la Directiva 2001/83/CE modificada (uso tradicional). Final. 27 de marzo de 2012.
  - EMA/HMPC/321232/2012. Informe de evaluación de *Panax ginseng* CA Meyer, radix. Basado en el artículo 16d (1), el artículo 16f y el artículo 16h de la Directiva 2001/83/CE modificada (uso tradicional). Final. 25 de marzo de 2014.
  - EMA/HMPC/680615/2013. Informe de evaluación de *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., radix. Basado en el artículo 16d (1), el artículo 16f y el artículo 16h de la Directiva 2001/83/CE modificada (uso tradicional). Final. 25 de marzo de 2014.
  - EMA/HMPC/320433/2012. Informe de evaluación de *Andrographis paniculata* Nees, folium. Basado en el artículo 10 bis de la Directiva 2001/83/CE modificada (uso bien establecido). Basado en el artículo 16d (1), el artículo 16f y el artículo 16h de la Directiva 2001/83/CE modificada (uso tradicional). Final. 27 de agosto de 2014.
  - Samuelsson G, Bohlin L. Fármacos de origen natural: un tratado de farmacognosia. 6.ª ed. Estocolmo: Academia Sueca de Farmacognosia. Ciencias Farmacéuticas; 2009:776.
  - Lazarev NV. Acción general y específica de los agentes farmacológicos. *Farmacol Toxicol.* 1958;21:8186.
  - Lazarev NV, Ljubina EI, Ljubina MA. Estado de resistencia no específica. *Patol Fiziol Exp Terapi.* 1959;3:1621.
  - Brekhan II, Dardymov IV. Nuevas sustancias de origen vegetal que aumentan la resistencia no específica. *Annu Rev Farmacocinética.* 1969;9:419430.
  - Farnsworth NR, Waller D, Strelkova LM. Uso de *Eleutherococcus senticosus* en Estados Unidos: problemas, perspectivas y actualización de la literatura. *Actas del Segundo Simposio Internacional sobre Eleutherococcus.* Vladivostok: Centro Científico del Lejano Oriente, Academia de Ciencias de la URSS; 1986:4751.
  - Wagner H, Nörr H, Winterhoff H. Adaptógenos vegetales. *Fitomedicina.* 1994;1:6376.
  - Panossian A, Wikman G, Wagner H. Adaptógenos vegetales III. Aspectos y conceptos anteriores y más recientes sobre su modo de acción. *Fitomedicina.* 1999;6:287300.
  - Panossian A, Gabrielian E, Wagner H. Sobre el mecanismo de acción de los adaptógenos vegetales con especial referencia a cucurbitacina R diglucósido. *Fitomedicina.* 1999;6:147155.
  - EMA/HMPC/102655/2007. Documento de reflexión sobre el concepto adaptogénico. Londres; 2008. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document.../WC500003646.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document.../WC500003646.pdf) 14. Panossian A, Wikman G.
- Eficacia basada en evidencia de los adaptógenos en la fatiga y mecanismos moleculares relacionados con Su actividad protectora frente al estrés. *Curr Clin Pharmacol.* 2009;4:198219.
- Panossian A, Amsterdam J. Capítulo 8: Adaptógenos en la práctica psiquiátrica. En: Gerberg PL, Muskin PR, Brown RP, eds. *Tratamientos complementarios e integrativos en la práctica psiquiátrica.* Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2017:155181.
  - Panossian A. Comprensión de la actividad adaptogénica: especificidad de la acción farmacológica de los adaptógenos y otros fitoquímicos. *Ann NY Acad Sci.* 2017;1401:4964.
  - Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Nuevos mecanismos moleculares para los efectos adaptogénicos de los extractos de hierbas en Células cerebrales aisladas mediante biología de sistemas. *Fitomedicina.* 2018;50:257284.
  - Panossian A, Hambartsumyan M, Hovanissian A, Gabrielian E, Wikman G. Los adaptógenos *Rhodiola* y *Schizandra* modifican la respuesta al estrés por inmovilización en conejos al suprimir el aumento de la proteína quinasa activada por estrés fosforilada, el óxido nítrico y el cortisol. *Drug Targets Insights.* 2007;2:3954.

19. Panossian A, Wikman G, Kaur P, Asea A. Los adaptógenos ejercen un efecto protector contra el estrés mediante la modulación de la expresión de chaperonas moleculares. *Fitomedicina*. 2009;16:617622.
20. Panossian A, Wikman G, Kaur P, Asea A. Chaperonas moleculares como mediadoras del efecto protector del estrés de los adaptógenos vegetales. En: Asea AAA, Pedersen BK, eds. *Proteínas de choque térmico y fisiología de todo el cuerpo*. Vol 5. Dordrecht, Heidelberg, Londres, Nueva York: Springer; 2009:351364.
21. Panossian A, Wikman G, Sarris J. *Rhodiola rosea*: uso tradicional, composición química, farmacología y eficacia clínica. *Fitomedicina*. 2010;7:481493.
22. Panossian A, Wikman G, Kaur P, Asea A. Los adaptógenos estimulan la expresión y liberación del neuropéptido Y y Hsp72 en células de la neuroglia. *Front Neurosci*. 2012;6:6.
23. Panossian A, Hamm R, Wikman G, Kadioglu O, Efferth T. Sinergia y antagonismo de los componentes activos de ADAPT 232 sobre el nivel transcripcional de la regulación metabólica en células neurogliales aisladas. *Front Neurosci*. 2013;7:16.
24. Panossian A, Hamm R, Wikman G, Efferth T. Mecanismo de acción de *Rhodiola*, salidroside, tirosol y triandrina en células neurogliales aisladas: un análisis de la vía interactiva de los efectos posteriores utilizando datos de microarrays de ARN. *Fitomedicina*. 2014;21:13251348.
25. Panossian A, Seo EJ, Wikman G, Efferth T. Evaluación de la sinergia de combinaciones fijas de extractos de *Herba Andrographidis* y *Radix Eleutherococci* mediante el perfil de microarrays de todo el transcriptoma. *Fitomedicina*. 2015;22:981992.
26. Panossian A. Adaptógenos en trastornos mentales y conductuales. *Psychiatr Clin North Am*. 2013;36:4964.
27. Panossian A, Wikman G. Efectos de los adaptógenos en el sistema nervioso central y los mecanismos moleculares asociado con su actividad protectora frente al estrés. *Productos farmacéuticos*. 2010;3:188224.
28. Asea A, Kaur P, Panossian A, Wikman G. Evaluación de las chaperonas moleculares Hsp72 y el neuropéptido Y como marcadores característicos de la actividad adaptogénica de extractos de plantas. *Fitomedicina*. 2013;20:13231329.
29. Ahuja A, Kim JH, Kim JH, Yi SY, Cho JY. Función de los compuestos derivados del ginseng en el cáncer. *J Ginseng Res*. 2018;42:248254.
30. Amico AP, Terlizzi A, Damiani S, Ranieri M, Megna M, Fiore P. Inmunofarmacología de los principales suplementos a base de hierbas. mentos: una revisión. *Objetivos farmacológicos para trastornos inmunológicos en el metabolismo endocrino*. 2013;13:283288.
31. Cheng Y, Shen LH, Zhang JT. Efectos antiamnésicos y antienvjecimiento del ginsenosido Rg1 y Rb1 y su mecanismo de acción. *Acta Pharmacol Sin*. 2005;26:143149.
32. Choi SH, Jung SW, Lee BH, et al. Farmacología del ginseng: un nuevo paradigma basado en el ácido lisofosfatídico de gintonina interacciones con receptores. *Front Pharmacol*. 2015;6:245.
33. Geng J, Dong J, Ni H, et al. Ginseng para la cognición. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD007769.
34. Soy DS, no SY. Yin y Yang de la farmacología del ginseng: ginsenosidos versus gintonina. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34:13671373.
35. Jakaria M, Haque ME, Kim J, Cho DY, Kim IS, Choi DK. Componentes activos del ginseng en el deterioro cognitivo: potencial terapéutico y perspectivas de aplicación y estudio clínico. *Oncotarget*. 2018;9:3360133620.
36. Joo SS, Yoo YM, Ahn BW, et al. Prevención de la neurotoxicidad mediada por inflamación por Rg3 y su papel en la activación microglial. *Biol Pharm Bull*. 2008;31:13921396.
37. Kim JH, Yi SY, Kim MY, Cho JY. Función de los ginsenosidos, los principales componentes activos del *Panax ginseng*, en la lucha contra la inflamación. *Respuestas y enfermedades*. *J Ginseng Res*. 2017;41:435443.
38. Lee CH, Kim JH. Una revisión sobre el potencial medicinal del ginseng y los ginsenosidos en las enfermedades cardiovasculares. *J Ginseng Res*. 2014;38:161166.
39. Lee S, Rhee DK. Efectos del ginseng sobre la depresión y la ansiedad relacionadas con el estrés y el sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal. *eje*. *J Ginseng Res*. 2017;41:589594.
40. Lee TK, Johnke RM, Allison RR, O'Brien KF, Dobbs LJ, Jr. Potencial radioprotector del ginseng. *Mutagénesis*. 2005;20:237243.
41. Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M. *Panax ginseng* mejora el rendimiento cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. *Trastorno asociado con la enfermedad de Alzheimer*. 2008;22:222226.
42. Lee MS, Yang EJ, Kim JI, Ernst E. Ginseng para la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática. *J Alzheimer's Dis*. 2009;18:339344.
43. Lee SM, Bae BS, Park HW, et al. Caracterización del ginseng rojo coreano (*Panax ginseng* Meyer): historia, Método de preparación y composición química. *J Ginseng Res*. 2015;39:384391.
44. Leung KW, Wong AST. Farmacología de los ginsenosidos: una revisión de la literatura. *Chin Med*. 2010;5:20.
45. Leung KW, Yung KK, Mak NK, et al. Efectos angiomoduladores y neurológicos de los ginsenosidos. *Curr Med Chem*. 2007;14:13711380.
46. Liang W, Ge S, Yang L, et al. Los ginsenosidos Rb1 y Rg1 promueven la proliferación y la expresión de células neurotróficas. *Factores en cultivos primarios de células de Schwann*. *Brain Res*. 2010;1357:1925.
47. Liao LY, He YF, Li L, et al. Una revisión preliminar de estudios sobre adaptógenos: comparación de su bioactividad en la medicina tradicional china con el de las hierbas similares al ginseng utilizadas en todo el mundo. *Chin Med*. 2018;13:57.



48. Megna M, Amico AP, Cristella G, Saggini R, Jirillo E, Ranieri M. Efectos de los suplementos herbales sobre el sistema inmunológico en relación con el ejercicio. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25:43S49S.
49. Mohanan P, Subramaniyam S, Mathiyalagan R, Yang DC. Señalización molecular de los ginsenósidos Rb1, Rg1 y Rg3 y su modo de acción. *J Ginseng Res.* 2018;42:123132.
50. Murthy HN, Dandin VS, Park SY, Paek KY. Perfiles de calidad, seguridad y eficacia de las raíces adventicias del ginseng producido in vitro. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102:73097317.
51. Nocerino E, Amato M, Izzo AA. Las propiedades afrodisíacas y adaptógenas del ginseng. *Fitoterapia.* 2000;71(suplemento 1):S1S5.
52. Ong WY, Farooqui T, Koh HL, Farooqui AA, Ling EA. Efectos protectores del ginseng en los trastornos neurológicos. *Portada Envejecimiento Neurosci.* 2015;7:129.
53. Pannacci M, Lucini V, Colleoni F, et al. Panax ginseng CA Mayer G115 modula la producción de citocinas proinflamatorias en ratones a través del aumento de la expresión del receptor tipo Toll 4 de los macrófagos durante el estrés físico. *Comportamiento cerebral e inmunidad.* 2006;20:546551.
54. Park SE, Park C, Kim SH, et al. El extracto de ginseng rojo coreano induce la apoptosis y disminuye la actividad de la telomerasa en células leucémicas humanas. *J Ethnopharmacol.* 2009;121:304312.
55. Patel S, Rauf A. Hierba adaptogénica ginseng (Panax) como alimento médico: status quo y perspectivas futuras. *Biomed Pharmacother.* 2017;85:120127.
56. Qi HY, Li L, Ma H. Mecanismos de respuesta al estrés celular como objetivos terapéuticos de los ginsenósidos. *Med Res Rev.* 2018; 38:625654.
57. Radad K, Gille G, Liu L, Rausch WD. Uso de ginseng en medicina con énfasis en trastornos neurodegenerativos. *Revista de Farmacocinética y Farmacología Clínica* 2006;100:175186.
58. Shen CY, Jiang JG, Yang L, Wang DW, Zhu W. Ingredientes activos antienvjecimiento de hierbas y nutraceuticos utilizados en la medicina tradicional china: mecanismos farmacológicos e implicaciones para el descubrimiento de fármacos. *Br J Pharmacol.* 2017;174:13951425.
59. Stranahan AM, Mattson MP. Reclutamiento de respuestas adaptativas al estrés celular para un envejecimiento cerebral exitoso. *Nat Rev* *Revista de Neurología.* 2012;13:209216.
60. Wiegant FAC, Limandjaja G, de Poot SAH. Los adaptógenos vegetales activan los mecanismos adaptativos celulares al causar daños leves. En: Lukyanova L, Takeda N, Singal PK, eds. *Adaptation Biology and Medicine*, vol. 5: Health Potentials. Nueva Delhi: Narosa Publishing House; 2008:319332.
61. Xie CL, Wang WW, Xue XD, Zhang SF, Gan J, Liu ZG. Una revisión sistemática y un metanálisis de Ginsenoside-Rg1 (G-Rg1) en el accidente cerebrovascular isquémico experimental. *Sci Rep.* 2015;5:7790.
62. Xie W, Zhou P, Sun Y, et al. Efectos protectores y análisis de la red de dianas del ginsenósido Rg1 en la isquemia cerebral y lesión por reperfusión: una descripción general integral de estudios experimentales. *Cells.* 2018;7:270.
63. Yae S, Takahashi F, Yae T, et al. Hochuekkito (TJ-41), una fórmula de Kampo, mejora la caquexia inducida por el colon 26 Adenocarcinoma en ratones. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:976926.
64. Rossijskij DM. Schisandra chinensis como estimulante y tónico. *Médico naval.* 1944;4:1822.
65. Karo VI. El estudio geográfico del efecto estimulante de la Schizandra. *Trabajos científicos de estudiantes de tercer año de la Universidad Naval Facultad de Medicina.* 1945;3:3033.
66. Zhestyanikov VD. Algunos datos sobre el efecto de la esquizandra del Lejano Oriente en el sistema nervioso central. *Artículos científicos de estudiantes de tercer año de la Escuela de Medicina Naval.* 1945;3:2429.
67. Stix G. Turboalimentando el cerebro. *Sci Am.* 2009;301(4649):5255.
68. Lebedev AA. Schizandrin: un nuevo estimulante a partir de frutos de Schizandra chinensis. [tesis]. Tashkent: Tashkent Universidad; 1967.
69. Panossian A, Wikman G. Farmacología de Schisandra chinensis Bail.: una descripción general de la investigación rusa y sus usos en medicina. *J Ethnopharmacol.* 2008;118:183212.
70. Brekhman II. Ginseng. Leningrado: Editorial Estatal de Literatura Médica MEDGIZ; 1957:182.
71. Brejman II. Eleuterococo. Leningrado: Nauka; 1968:188.
72. Saratikov AS, Krasnov EA. Rhodiola rosea (raíz dorada). Tomsk: Editorial de la Universidad Estatal de Tomsk; 2004:292.
73. Panossian A, Wagner H. Efecto estimulante de los adaptógenos: una descripción general con especial referencia a su eficacia tras la administración de una dosis única. *Phytother Res.* 2005;19:819838.
74. Bogatova RI, Shlykova LV, Salnitsky VP, Wikman G. Evaluación del efecto de una dosis única de un fitoadaptógeno en La capacidad de trabajo de sujetos humanos durante un aislamiento prolongado. *Aerosp Environ Med.* 1997;31:5154.
75. Yue PY, Mak NK, Cheng YK, et al. Farmacogenómica y acciones Yin/Yang del ginseng: actividades antitumorales, angiomoduladoras y similares a esteroides de los ginsenósidos. *Chin Med.* 2007;2:6.
76. Hovhannisyan AS, Panossian AG, Wikman G. ADAPT-232 y ADAPT-S para la fatiga inducida por estrés y la recuperación de Atletas entrenados y de élite: un ensayo controlado aleatorizado. *J Athl Enhancement.* 2015;4:4.
77. Fry RW, Morton AR, Keast D. Sobreentrenamiento en atletas: una actualización. *Sports Med.* 1991;12:3265.

78. Wang LM, Zhao X, Jx Chen, et al. Indicadores biológicos de un estado de salud subóptimo. *J Trad Chin Med.* 2013;33:647650.
79. He RR, Hiroshi K. Síndrome de Shanguo en la medicina tradicional china. *World Sci Technol.* 2008;10:3741.
80. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Inflamación de bajo grado, composición de la dieta y salud: investigación actual. La evidencia y su traducción. *Br J Nutr.* 2015;114:9991012.
81. Lee J, Kim SH, Lee Y, Song S, Kim Y, Lee S. El concepto de Mibyeong (subsalud) en Corea: un estudio Delphi. *Eur J Integral Med.* 2013;5:514418.
82. Yamamoto S, Tsumura N, Nakaguchi T, et al. Rotación vectorial del componente principal del espectro de color de la lengua para predecir "Mibyou" (estado orientado a la enfermedad). *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2011;6:209215.
83. Brekhman II. Valeología: la ciencia de la salud. Moscú: Educación física y deporte; 1990:208.
84. OgawaOchiai K, Kawasaki K. Panax ginseng para trastornos relacionados con la fragilidad: una revisión. *Front Nutr.* 2018;5:140.
85. Arring NM, Millstine D, Marks LA, Nail LM. El ginseng como tratamiento para la fatiga: una revisión sistemática. *Complemento Med.* 2018;24:624633.
86. Kim HG, Cho JH, Yoo SR, et al. Efectos antifatiga del Panax ginseng CA Meyer: un estudio aleatorizado, doble ciego, con placebo. ensayo controlado. *PLOS One.* 2013;8:e61271.
87. Bach HV, Kim J, Myung SK, Cho YA. Eficacia de los suplementos de ginseng sobre la fatiga y el rendimiento físico: un metanálisis. *J Korean Med Sci.* 2016;31:18791886.
88. Inglis JE, Lin PJ, Kerns SL, et al. Intervenciones nutricionales para el tratamiento de la fatiga relacionada con el cáncer: una revisión cualitativa. *Cáncer de nutraceutico.* 2019;71:2140.
89. Farmacopea de la República Popular China 2015. 1.ª ed., HM He, L Cui, (Eds). Pekín: Ciencia Médica de China Prensa. 2017.
90. Ginseng Radix. Monografías de la OMS sobre plantas medicinales seleccionadas. Organización Mundial de la Salud; 1999; 1:168182.
91. Kuchta K. Medicina tradicional japonesa Kampo: historia de las ideas y la práctica; Parte 1: Desde la medicina chamánica antigua práctica a las academias médicas de Edo. *Trad Kampo Med.* 2019;6:4956.
92. Kuchta K. 3 Fachleute—3 Behandlungsstrategien: Lebensverlängerndes Phytotherapeutikum weiterhin gesucht! *Zkm.* 2015;6:4041.
93. Iijima K, Sun S, Cyong JC, Jyonouchi H. Juzen-taiho-to, una medicina herbal japonesa, modula la testosterona tipo 1 y tipo 2. Respuestas celulares en ratones BALB/c viejos. *Am J Chin Med.* 1999;27:191203.
94. Kuchta K. Traditionelle Japanische Medizin—Kampo (Teil 2) Schulrichtungen und philosophische Konzepte. *Z Phytother.* 2014;35:128135.
95. Wiegant FA, Surinova S, Ytsma E, LangelaarMakkinje M, Wikman G, Post JA. Los adaptógenos vegetales aumentan la longevidad y resistencia al estrés en *C. elegans*. *BioGerontología.* 2009;10:2742.
96. Kuchta K. Traditionelle Japanische Medizin—Kampo (Teil 3) Arzneipflanzen und Rezepturen. *Z fitoter.* 2014;35:172175.
97. JP XVI; 2011. <http://kconsort.umin.jp/JP/JP16E035.pdf>. Consultado el 15 de marzo de 2020.
98. JP XVI; 2011. <http://kconsort.umin.jp/JP/JP16E046.pdf>. Consultado el 15 de marzo de 2020.
99. Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K, Sekiya N, Kuriyama T, Fukuchi Y. Hochuekkito mejora la inflamación sistémica y el estado nutricional en pacientes ancianos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:169170.
100. Kiyohara H, Nagai T, Munakata K, et al. Efecto estimulante de la medicina herbal japonesa (kampo), hochuekkito, sobre el sistema inmunitario de la mucosa respiratoria superior. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006;3:459467.
101. Matsuda T, Maekawa K, Asano K, Hisamitsu T. Efecto supresor del juzen-taiho-to sobre la metástasis pulmonar de B16 Células de melanoma in vivo. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:743153743155.
102. Kuroda M, Kotake T, Sonoda T, et al. La evaluación clínica de hochuekkito para los síntomas de neoplasia maligna pacientes. *Hinyokika Kyo.* 1985;31:173177.
103. Mukherjee, PK. Sistemas tradicionales de medicina y armonización. En: Mukherjee PK, ed. Control de calidad y Evaluación de medicamentos a base de hierbas. Ámsterdam: Elsevier; 2019:128.
104. Mukherjee PK, Harwansh RK, Bahadur S, et al. Desarrollo del Ayurveda: de la tradición a la tendencia. *J Ethnopharmacol.* 2017;197:1024.
105. Vyas VK, Bhandari P, Patidar R. Una revisión exhaustiva de Withania somnifera Dunal. *J Nat Remedies.* 2011;11:113.
106. Singh P, Rao RN, Reddy JR, et al. PE11, una proteína de la familia PE/PPE de Mycobacterium tuberculosis, está involucrada en la pared celular Remodelación y virulencia. *Sci Rep.* 2016;6:21624.
107. Kaur P, Makanjuola VO, Arora R, Singh B, Arora S. Importancia inmunopotenciadora de los adaptógenos vegetales utilizados convencionalmente como moduladores en vías de señalización bioquímica y molecular en procesos mediados por células. *Biomed Pharmacother.* 2017;95:18151829.

108. Mukherjee PK, Banerjee S, Kar A. Exploración de la sinergia en el Ayurveda y los sistemas tradicionales de medicina india. *Sinergia*. 2018;7:3033.
109. Mukherjee PK. Fitofarmacéuticos, nutracéuticos y su evaluación. En: Mukherjee PK, ed. *Control de calidad y Evaluación de medicamentos a base de hierbas*. Ámsterdam: Elsevier; 2019:707722.
110. Avicena. *Canon de la ciencia médica*. Tashkent: Tashkent. Publ. Usb. Acad. Sci.; libro 1, 1954; libro 2, 1956; libro 3, vol. 1, 1958, vol. 2, 1959, vol. 4, 1960 (ruso)
111. Amirdovlat Amasiatsi. *Innecesario para los ignorantes o un diccionario de sustancias medicinales*. Viena: Mkhitaristov; 1926:766.
112. Amirdovlat Amasiatsi. *Innecesario para los ignorantes*. Moscú: Science; 1990:880.
113. Ganalanian AT. *Leyendas armenias*. Ereván: Acad. Sci. Arm. SSR; 1969:530.
114. Panossian A, Gabrielian E, Wagner H. Adaptógenos vegetales. II. Bryonia como adaptógeno. *Fitomedicina*. 1997;4:8397.
115. Jensen D. *Über zwei einheimische Giftpflanzen. Eine kritischliterarische und experimentelle Studie. Disertación inaugural zur Erlangung der Doktorwürde der hohen medi zinischen Fakultät der Universität zu Rostock*, Rostock; 1914:57.
116. Wilson CO, Jones TE. *American Drug Index*. Filadelfia, PA y Montreal: JB Lippincott Company; 1959:671.
117. *La Farmacopea Extra*. (Martindale). v. 1. 24.ª ed. Londres: Pharmaceutical Press; 1958:1362.
118. Osol A, Farrat GE, Beyer KH, eds. *El dispensario de los Estados Unidos de América*. 25.ª edición. Filadelfia, PA y Montreal: JB Lippincott Company; 1960:1608.
119. Hager H. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis für Apotheker, Arzneimittelhersteller, Ärzte und Medizinalbeamte. Chemikalien und Drogen (AM-CH)*. Berlín: Springer; 1972:911.
120. Glocker M, ed. *Anthroposophische Medizin*. Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben; 1993:121-136.
121. Daems NOSOTROS. Ita Wegman und das erste Mistelpräparat Iscar zur Krebsbehandlung. En: Leroi REd., *Misteltherapie. Eine Antwort auf die Herausforderung Krebs. Die Pioniertat Rudolf Steiners e Ita Wegmans*. Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben; 1987:35-44.
122. Patel S, Panda S. Funciones emergentes de los muérdagos en el tratamiento de la malignidad. *Biotech*. 2014;4:1320.
123. Panossian A, Kocharian A, Matinian K, et al. Actividad farmacológica de los fenilpropanoides del muérdago, *Viscum album L.*, huésped: *Pyrus caucasica Fed.* *Fitomedicina*. 1998;5:1117.
124. Ernst E, Schmidt K, SteuerVogt MK. ¿Muérdago para el cáncer? Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Int Revista de Cáncer*. 2003;107:262267.
125. Horneber MA, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. *Terapia con muérdago en oncología*. Base de datos Cochrane Syst Rev. 2008;2:CD003297.
126. Ostermann T, Raak C, Büssing A. Supervivencia de pacientes con cáncer tratados con extracto de muérdago (Iscaador): un estudio sistemático Revisión de la literatura. *BMC Cancer*. 2009;9:451.
127. Melzer J, Iten F, Hostanska K, Saller R. Eficacia y seguridad de las preparaciones de muérdago (*Viscum album*) para pacientes con enfermedades oncológicas. Una revisión sistemática. *Forsch Komplementmed*. 2009;16:217226.
128. Kienle GS, Kiene H. Artículo de revisión: influencia de los extractos de *Viscum album L.* (muérdago europeo) en la calidad de vida en Pacientes con cáncer: una revisión sistemática de estudios clínicos controlados. *Integr Cancer Ther*. 2010;9:142157.
129. Burkhart J, Walchli C, Heusser P, Weissenstein U, Baumgartner S, Andres AC. Investigación in vitro sobre el potencial de un extracto de muérdago para aliviar los efectos adversos de la ciclofosfamida. *Altern Ther Health Med*. 2010;16: 4048.
130. Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R, Mattson MP, Rattan SI. Curcumina y hormesis con especial énfasis en células neuronales. *Food Chem Toxicol*. 2019;129:399404.
131. Davies KJ. Homeostasis adaptativa. *Mol Aspects Med*. 2016;49:17.
132. Cannon WB. Tensiones y presiones de la homeostasis. *Am J Med Sci*. 1935;189:114.
133. Stratakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinología y fisiopatología del sistema de estrés. *Ann NY Acad Sci*. 1995; 771:118.
134. Chrousos GP, Gold PW. El concepto de trastornos del sistema de estrés: descripción general de la homeostasis conductual y física. *Revista de Medicina Interna*. 1992;267:12441252.
135. Peck JR, Waxman D. ¿Qué es la adaptación y cómo debe medirse? *J Theor Biol*. 2018;447:190198.
136. Melnikov VN. Un método cuantitativo para estimar la adaptabilidad en un estudio fisiológico. *Theor Biol Med Model*. 2019;6:15.
137. Canguilhem G. *Essai sur quelques problèmes concernant le normal et le pathologique*. 1943. En: Fawcett CR, Cohen RS, trad. *Lo normal y lo patológico*. Nueva York: Libros de zona; 1991.
138. An CE, Noltz AAT, Amano SS, Rizzo AA, Buckwalter JG, Rensberger J. Variabilidad de la frecuencia cardíaca como índice de resiliencia. *Revista de Medicina Interna* 2019;185:363369.
139. Selye H. Evidencia experimental que apoya la concepción de "energía de adaptación". *Am J Physiol*. 1938;123:758765.

140. Selye H. Cuarenta años de investigación sobre el estrés: principales problemas y conceptos erróneos pendientes. *Can Med Assoc J.* 1976; 115:5356.
141. Panossian AG, Oganessian AS, Ambartsumian M, Gabrelian ES, Wagner H, Wikman G. Efectos del ejercicio físico intenso y adaptaciones sobre el contenido de óxido nítrico en la saliva humana. *Fitomedicina.* 1999;6:1726.
142. Mattson MP. Hormesis y resistencia a enfermedades: activación de vías de respuesta al estrés celular. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27:155162.
143. Mattson MP, Son TG, Camandola S. Punto de vista: mecanismos de acción y potencial terapéutico de los fitoquímicos neurohorméticos. *Dosis-respuesta.* 2007;5:174186.
144. Murakami A. Las modificaciones proteicas no específicas pueden ser un nuevo mecanismo subyacente a los fitoquímicos bioactivos. *Revista de Ciencias Biológicas y Nutrición.* 2018;62:115123.
145. Dhabhar FS. La respuesta al estrés a corto plazo: el mecanismo de la madre naturaleza para mejorar la protección y el rendimiento. Manejar bajo condiciones de amenaza, desafío y oportunidad. *Front Neuroendocrinol.* 2018;49:175192.
146. Calabrese EJ, Bachmann KA, Bailer AJ, et al. Terminología de la respuesta al estrés biológico: integración de los conceptos de respuesta adaptativa y estrés de precondicionamiento dentro de un marco de dosis-respuesta hormético. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;222:122128.
147. Calabrese V, Cornelius C, DinkovaKostova AT, Calabrese EJ, Mattson MP. Respuestas al estrés celular, el paradigma de la hormesis y vitagenes: nuevos objetivos para la intervención terapéutica en trastornos neurodegenerativos. *Antioxid Redox Signal.* 2010;13:17631811.
148. Mattson MP. Factores dietéticos, hormesis y salud. *Ageing Res Rev.* 2008;7:4348.
149. Mattson MP, Cheng A. Fitoquímicos neurohorméticos: toxinas en dosis bajas que inducen respuestas de estrés neuronal adaptativo. *Trends Neurosci.* 2006;29:632639.
150. ThorinTrescases N, Thorin E. Envejecimiento vascular y estrés oxidativo: Hormesis y vías celulares adaptativas. En: Bondy S, Maiese K, eds. *Envejecimiento y trastornos relacionados con la edad.* Berlín Heidelberg: Springer Science + Business Media, LLC; 2010:309321.
151. Son TG, Camandola S, Mattson MP. Fitoquímicos dietéticos horméticos. *NeuroMolecular Med.* 2008;10:236246.
152. Serhan CN, Levy BD. Resolvinas en la inflamación: surgimiento de la superfamilia de mediadores preresolutivos. *J Clin Invest.* 2018;128:26572669.
153. Duraisami R, Mohite VA, Kasbe AJ. Actividad adaptogénica y antiestrés del extracto estandarizado de frutos secos de *Aegle Marmelos* contra diversos factores estresantes. *Asian J Pharm Clin Res.* 2010;3:13.
154. Lalremrua V, Prasanna GS. Evaluación del efecto protector de *Aegle marmelos* Corr. en un modelo animal de enfermedad crónica síndrome de fatiga. *Indian J Pharmacol.* 2012;44:351356.
155. Arthur ST, Zwetsloot KA, Lawrence MM, et al. *Ajuga turkestanica* aumenta la señalización de Notch y Wnt en huesos envejecidos músculo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:25842592.
156. Kim JH, Kim SY, Lee SY, Jang CG. Efectos similares a los antidepressivos de la jilibrisina de *Albizia* en ratones: participación del receptor 5-aminobutírico. Sistema receptor HT1A. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;87:4147.
157. Kulkarni MP, Juvekar AR. Efecto de *Alstonia scholaris* (Linn.) R. Br. sobre el estrés y la cognición en ratones. *Indian J Exp Biol.* 2009;47:4752.
158. Baliga MS. Revisión de las propiedades fitoquímicas, farmacológicas y toxicológicas de *Alstonia Scholaris* Linn. R. Hno. (Saptaparna). *Chin J Integr Med.* 2012:114.
159. Roshan S, Khan A, Ali S. Estudiar el efecto del *Allium sativum* sobre la resistencia a la natación, la tolerancia a la anoxia y el estrés por frío. *J Global Pharma Technol.* 2010;2:2732.
160. Thakur AK, Chatterjee SS, Kumar V. Potencial adaptogénico del andrografólido: un principio activo del rey de los amargos (*Andrographis paniculata*). *J Tradit Complement Med.* 2015;5:4250.
161. Thakur AK, Soni UK, Rai G, Chatterjee SS, Kumar V. Efectos protectores del extracto de *Andrographis paniculata* y del andrografólido puro contra patologías crónicas desencadenadas por estrés en ratas. *Cell Mol Neurobiol.* 2014;34:1111121.
162. Raina AP, Gupta V, Sivaraj N, Dutta M. *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall.ex Nees (kalmegh), un tradicional Fármaco hepatoprotector de la India. *Genet Resour Crop Evol.* 2013;60:11811189.
163. Padma P, Chansauria JPN, Khosa RL, Ray AK. Efecto de *Annona muricata* y *Polyalthia cerasoides* sobre los neurotransmisores cerebrales y la enzima monoaminooxidasa después del estrés por inmovilización por frío. *J Nat Remedies.* 2001;1:144146.
164. Hernandez DE, Hancke JL, Wikman G. Evaluación de la actividad antiulcerosa y antisecretora de extractos de *Aralia Raíz de elata* y fruto de *Schizandra chinensis* en la rata. *J Ethnopharmacol.* 1988;23:109114.
165. Baranov AI. Usos medicinales del ginseng y plantas afines en la Unión Soviética: tendencias recientes en la literatura soviética. *J Etnofarmacol.* 1982;6:339353.
166. Mamedov N. Plantas adaptogénicas, geriátricas, estimulantes y antidepressivas del Lejano Oriente ruso. *J Cell Mol Biology.* 2005;4:7175.
167. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG. *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J.Wen: una descripción general de Estudios farmacológicos. *Fitomedicina.* 2016;23:14091421.

168. Habbu PV, Mahadevan KM, Kulkarni PV, Daulatsingh C, Veerapur VP, Shastry RA. Actividad adaptogénica y antioxidante in vitro de flavonoides y otras fracciones de *Argyrea speciosa* (Burm. f) Boj. en paradigmas de estrés agudo y crónico en roedores. *Indian J Exp Biol.* 2010;48:5360.
169. Garg R, Gupta VB. Actividad adaptogénica de la leche y la decocción acuosa de *Asparagus racemosus* Willd. en paradigmas de estrés agudo y crónico en ratones. *J Cell Tissue Res.* 2010;10:22812286.
170. Rege NN, Thatte UM, Dahanurkar SA. Propiedades adaptogénicas de seis hierbas rasayana utilizadas en la medicina ayurvédica. *Revista de Fisiología Vegetal* 1999;13:275291.
171. Bhat HP, Jakribettu RP, Boloor R, Fayad R, Baliga MS. Uso de plantas medicinales ayurvédicas como inmunomoduladores en geriatría: estudios preclínicos. En: Watson RR, ed. Alimentos y suplementos dietéticos en la prevención y el tratamiento de enfermedades en adultos mayores. San Diego: Academic Press; 2015:143149.
172. Koner BC, Banerjee BD, Ray A. Efectos del estrés sobre la actividad de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) en el sistema linfático de ratas: modulación mediante fármacos. *Indian J Exp Biol.* 1997;35:222224.
173. Yanpallewar SU, Sen S, Tapas S, Kumar M, Raju SS, Acharya SB. Efecto de *Azadirachta indica* sobre la inducción de paracetamol Daño hepático en ratas albinas. *Fitomedicina.* 2003;10:391396.
174. Shahid M, Subhan F, Ahmad N, Ullah I. Un bacosido que contiene extracto de *Bacopa monnieri* alivia la alodinia y la hiperalgesia en el modelo de lesión por constricción crónica del dolor neuropático en ratas. *BMC Complement Altern Med.* 2017; 17:293.
175. Singh HK, Dhawan BN. Efecto del extracto de *Bacopa monniera* Linn. (brahmi) sobre las respuestas de evitación en ratas. *J Etnofarmacol.* 1982;5:205214.
176. Singh RH, Narsimhamurthy K, Singh G. Impacto de los neuronutrientes de la terapia ayurvédica Rasayana en el envejecimiento cerebral. *Biogerontología.* 2008;9:369374.
177. Suslov NI, Churin AA, Skurikhin EG, et al. Efecto de las preparaciones de nootropos y adaptógenos naturales en el Actividad de la corteza bioeléctrica en ratas. *Eksp Klin Farmakol.* 2002;65:710.
178. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarova MN, et al. Efecto adaptogénico de las hojas negras y fermentadas de *Bergenia crassifolia* L. en ratones. *J Functional Foods.* 2010;2:7176.
179. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarova MN, Makarov VG, Wagner H. *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch: farmacología y fitoquímica. *Fitomedicina.* 2014a;21:15341542.
180. Desai SK, Desai SM, Navdeep S, Arya P, Pooja T. Actividad antiestrés del extracto de raíz de *Boerhaavia diffusa* y una formulación polihierbal que contiene *Boerhaavia diffusa* utilizando un modelo de estrés por restricción por frío. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011;3: 130132.
181. Mungantiwar AA, Nair AM, Shinde UA, et al. Estudios sobre los efectos inmunomoduladores de *Boerhaavia diffusa*. fracción alcaloide. *J Ethnopharmacol.* 1999;65:125131.
182. Pal P, Bose S. Revisión fitofarmacológica y fitoquímica de *Butea monosperma*. *Int J Res Pharm Biomed Sci.* 2011;2:13741388.
183. Pawar VS, Shivakumar H. Estado actual de los adaptógenos: remedio natural contra el estrés. *Asian Pac J Trop Disease.* 2012;2: S480S490.
184. Kannur DM, Hukkeri VI, Akki KS. Actividad adaptogénica de extractos de semillas de *Caesalpinia bonduc* en ratas. *J Ethnopharmacol.* 2006;108:327331.
185. Aggarwal BB, Prasad B, Reuter S, et al. Identificación de nuevos agentes antiinflamatorios de la medicina ayurvédica para la prevención de enfermedades crónicas: "farmacología inversa" y enfoque "de la cama al laboratorio". *Curr Drug Targets.* 2011; 12:15951653.
186. Pellati F, Brighenti V, Sperlea J, Marchetti L, Bertelli D, Benvenuti S. Nuevos métodos para el análisis integral de compuestos bioactivos en *Cannabis sativa* L. (cáñamo). *Moléculas.* 2018;23:2639.
187. Somarathna KIWK, Chandola HM, Ravishankar B, Pandya KN, Attanayake AMP, Ashok BK. Evaluación de los efectos adaptógenos y antiestrés de *Ranahamsa Rasayanaya*, un fármaco Rasayana clásico de Sri Lanka en animales de experimentación. *Ayú.* 2010;31:8892.
188. Koppula S, Kopalli SR, Sreemantula S. Actividades adaptógenas y nootrópicas de extractos acuosos de *Carum Carvi* L. Fruto de alcaravea: un estudio experimental en ratas Wistar. *Aust J Medical Herbal.* 2009;21:7278.
189. Barbosa NR, Pittella F, Gattaz WF. El extracto de agua de *Centella asiatica* inhibe las actividades de iPLA2 y cPLA2 en el cerebro de rata. *bellum.* *Fitomedicina.* 2008;15:896900.
190. Agarwal P, Sharma B, Fatima A, Jain SK. Una actualización sobre la hierba ayurvédica *Convolvulus pluricaulis* Choisy. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014;4:245252.
191. Gopalkrishna B, Akki KS, Patil SH, Hukkeri VI. Investigación fitoquímica preliminar y antiestrés in vivo Actividad de *Safed musli* (*Chlorophytum Borivillianum* L.). *Indian Drugs.* 2006;43:878880.
192. Deore SL, Khadabadi SS. Detección de las propiedades antiestrés del tubérculo de *Chlorophytum borivillianum*. *Pharmacologyonline.* 2009;1:320328.

193. Graver SK, Divekar HM, Kumar R, et al. Evaluación experimental de una preparación herbaria india compuesta II (CIHP-II) como adaptógeno y su mecanismo de acción. *Int J Pharmacognosy*. 1995;33:148154.
194. Kenjale RD, Shah RK, Sathaye SS. Efectos antiestrés y antioxidantes de las raíces de *Chlorophytum borivilianum* (Santa Pau & Fernandes). *Indian J Exp Biol*. 2007;45:974979.
195. Cassani J, FerreyraCruz OA, DorantesBarrón AM, Villaseñor RMV, ArrietaBaez D, EstradaReyes R. Efectos antidepressivos y toxicológicos de un extracto acuoso estandarizado de *Chrysactinia mexicana* A. Gray (Asteraceae) en ratones. *J Ethnopharmacol*. 2015;171:295306.
196. Singh J, Handa G, Rao PR, Atal CK. Ácido pangámico, un principio que aumenta la resistencia, es antiestrés y antihiperlipidémico de *Cicer arietinum* L. *J Ethnopharmacol*. 1983;7:239242.
197. Shilova IV, Suslov NI, Krasnov EA. Propiedades adaptogénicas y nootrópicas del extracto espeso de la parte aérea de *Atragene sibirica* L. *Recursos vegetales*. 2001;37:7888.
198. Ishola IO, Ashorobi RB. Potencial antiestrés del extracto acuoso de raíz de *Cnestis ferruginea*. *Int J Pharmacol*. 2007;3:295298.
199. Ko KM, Leon TYY, Mak DHF, Chiu PY, Du Y, Poon MKT. Una acción farmacológica característica de las hierbas chinas tónicas "vigorizantes del Yang": mejora de la capacidad de generación de ATP del miocardio. *Fitomedicina*. 2006;13:636642.
200. Gao SM, Liu JS, Wang M, et al. Usos tradicionales, fitoquímica, farmacología y toxicología de *Codonopsis*: una revisión. *J Ethnopharmacol*. 2018;219:5070.
201. Gupta GL, Fernandes J. Efecto protector de *Convolvulus pluricaulis* contra la conducta depresiva asociada a la neuroinflamación inducida por estrés leve crónico impredecible en ratas. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:16981708.
202. Ramchandani D, Ganeshpurkar A, Bansal D, Karchuli MS, Dubey N. Efecto protector del extracto de *Curculigo orchoides* sobre la neurotoxicidad inducida por ciclofosfamida en un modelo murino. *Toxicol Int*. 2014;21:232235.
203. Wong RWK, Rabie B, Bendeus M, Hägg U. Los efectos de los extractos de *rhizoma curculiginis* y *rhizoma drynariae* en huesos. *Chin Med*. 2007;2:17.
204. Nie Y, Dong X, He Y, et al. Plantas medicinales del género *Curculigo*: usos tradicionales y una evaluación fitoquímica y etnográfica. Revisión farmacológica. *J Ethnopharmacol*. 2013;147:547563.
205. Mohanty I, Dharamvir SA, Dinda A, Joshi S, Talwar K, Gupta SK. Efectos protectores de *Curcuma longa* sobre las lesiones miocárdicas inducidas por isquemiareperfusión y sus mecanismos. *Life Sci*. 2004;75:17011711.
206. Volkova LA, Urmantseva VV, Burgutin AB, Nosov AM. Acción adaptogénica del complejo de fenilpropanoides en cultivos celulares de *Dioscorea deltoidea* bajo estrés abiótico. *Rus J Plant Physiol*. 2013;60:235243.
207. Singh N, Nath R, Gupta ML. Una evaluación farmacológica de la actividad antiestrés de *Diospyros peregrina* Gurke. *Indian J Pharmacol*. 1988;20:102108.
208. Saggi S, Kumar R. Efecto de los extractos de hojas de espino amarillo sobre los combustibles energéticos circulantes, la peroxidación lipídica y los parámetros antioxidantes en ratas durante la exposición al frío, la hipoxia y el estrés por restricción (C-H-R) y la recuperación posterior al estrés. *Fitomedicina*. 2008;15:437446.
209. Saggi S, Divekar HM, Gupta V, Sawhney RC, Banerjee PK, Kumar R. Evaluación adaptogénica y de seguridad del extracto de hojas de espino amarillo (*Hippophae rhamnoides*): un estudio dependiente de la dosis. *Food Chem Toxicol*. 2007;45:609617.
210. Mingyu X, Xiaoxuan S, Jinhua C. La investigación y el desarrollo medicinal del espino amarillo. *J Water Soil Conser*. 1991:111.
211. Li F, Wang D, Jiang Z, Gao X, Zhao H. Actividad estimulante de la proliferación de células similares a osteoblastos de algunas hierbas medicinales tradicionales chinas y otras plantas. *Pharm Biol*. 2008;39:351356.
212. Sun H, Zhang Y, Zhang A, Zhang Y, Wang X. Análisis rápido de constituyentes y metabolitos de extractos de hojas de *Acanthopanax senticosus* Harms. En: Wang X, Zhang A, Sun H (Eds.). *Farmacología química de la medicina tradicional china*. Academic Press; 2017:303311.
213. Variya BC, Bakrania AK, Patel SS. *Emblca officinalis* (Amla): una revisión de su fitoquímica, usos etnomedicinales y potencial medicinal con respecto a los mecanismos moleculares. *Pharmacol Res*. 2016;111:180200.
214. Pareek S, Shikov AN, Pozharitskaya ON, et al. Grosella espinosa india (*Emblca officinalis* Gaertn). En: Yahia EM, ed. *Fitoquímicos de frutas y verduras: química y salud humana*. WileyBlackwell; 2017:10771105.
215. Oshima Y, Takata S, Hikino H, Deyama T, Kinoshita G. Actividad anticomplementaria de los componentes de *Eucommia* corteza de ulmoides. *J Ethnopharmacol*. 1988;23:159164.
216. Deyama T, Nishibe S, Nakazawa Y. Constituyentes y efectos farmacológicos de *Eucommia* y ginseng siberiano. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22:10571070.
217. Xiao YP, Zeng J, Jiao LN, Xu XY. Revisión del efecto del tratamiento y la regulación de la vía de señalización de la medicina tradicional china tonificante del riñón en la osteoporosis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2018;43:2130.
218. Siripurapu KB, Gupta P, Bhatia G, Maurya R, Nath C, Palit G. Propiedades adaptógenas y antiinflamatorias de *Evolvulus alsinoides* en roedores. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81:424432.

219. Gupta P, Siripurapu KB, Ahmad A, Palit G, Arora A, Maurya R. Componentes antiestrés de *Evolvulus alsinoides*: un fármaco crudo ayurvédico. *Chem Pharm Bull.* 2007;55:771775.
220. Singh A. Revisión de los usos etnomedicinales y farmacología de *Evolvulus alsinoides* L. *Ethnobot Leaflets.* 2010;12:734740.
221. Kothiyal P, Ratan P. Efecto antiestrés de *Fagopyrum esculentum* en ratas sometidas a una prueba de resistencia de natación forzada. *Farmacología en línea.* 2011;3:290296.
222. Son YK, Lee MH, Han YN. Un nuevo neolignano antihipertensivo eficaz a partir de *Firmiana simplex*. *Arch Pharm Res.* 2005;28:3438.
223. Ghosal S, Singh AAK, Biswas K. Nuevas 6-aryl-2-pironas de *Gentiana pedicellata*. *Planta Med.* 1983;49:240243.
224. Rai D, Bhatia G, Sen T, Palit G. Efectos antiestrés del *Ginkgo biloba* y el *Panax ginseng*: un estudio comparativo. *Revista de Farmacocinética y Farmacología Clínica* 2003;93:458464.
225. Asl MN, Hosseinzadeh H. Revisión de los efectos farmacológicos de *Glycyrrhiza* sp. y sus compuestos bioactivos. *Phytother Res.* 2008;22:709724.
226. Wang X, Hai CX, Liang X, Yu SX, Zhang W, Li YL. Los efectos protectores de *Acanthopanax senticosus* dañan el sistema acuoso. Extractos contra el estrés oxidativo: papel de Nrf2 y enzimas antioxidantes. *J Ethnopharmacol.* 2010;127:424432.
227. Patwardhan B, Mutalik G, Tiliu G. Longevidad, rejuvenecimiento y Rasayana. En: *di Sarsina PR, Tassinari M, eds. Enfoques integradores para la salud: investigación biomédica, ayurveda y yoga.* Boston. MA: Academic Press; 2015: 259291.
228. Mendes FR, Carlini EA. Plantas brasileñas como posibles adaptógenos: un estudio etnofarmacológico de libros editados en Brasil. *J Ethnopharmacol.* 2007;109:493500.
229. Galvão SMP, Marques LC, Oliveira MGM, Carlini EA. *Heteropterys aphrodisiaca* (extracto BST0298): una planta brasileña que mejora la memoria en ratas ancianas. *J Ethnopharmacol.* 2002;79:305311.
230. Fraga GA, Balogun SO, Pascqua ED, et al. *Heteropterys tomentosa* A. Juss: efectos toxicológicos y adaptogénicos en modelos experimentales. *Nutr Health.* 2017;23:289298.
231. Natraj GR, Nanjappaiah HM, Hugar S. Evaluación del potencial adaptogénico de *Hibiscus cannabinus* en situaciones de estrés agudo en ratones inducidos. *Farmacología en línea.* 2011;2:508513.
232. Puri S, Kumar B, Debnath J, et al. Evaluación farmacológica comparativa de la actividad adaptogénica de *Holoptelea integrifolia* y *Withania somnifera*. *Int J Drug Dev Res.* 2011;3:8498.
233. Srivastava J, Prasad SK, Dwivedi KN, Pandey HP. *Holoptelea integrifolia* Planch: una posible planta medicinal ayurvédica. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2013;21:281286.
234. Ghosal S, Jaiswal DK, Singh SK, Srivastava RS. Dicososina y dicososina, dos glucosiloxi flavanos adaptogénicos de *Hoppea dichotoma*. *Fitoquímica.* 1985;24:831833.
235. Kumar V, Singh PN, Bhattacharya SK. Actividad antiestrés del *Hypericum perforatum* L. de la India. *Indian J Exp Biol.* 2001;39:344349.
236. Nagasirisha M, Saleem TM. Efecto de toda la planta de *Rostellularia diffusa* Willd. sobre el estrés experimental en ratones. *Pharmacogn Mag.* 2014;10(Supl 3):S614S621.
237. Lakshmi BVS, Sudhakar M. Actividad adaptogénica de *Lagenaria siceraria*: un estudio experimental utilizando modelos de estrés agudo en ratas. *J Pharmacol Toxicol.* 2009;4:300306.
238. LópezFando A, GómezSerranillos MP, Iglesias I, Lock O, Upamayta UP, Carretero ME. *Lepidium peruvianum* chacon restaura la homeostasis afectada por el estrés de inmovilización. *Phytother Res.* 2004;18:471474.
239. Kour K, Sharma N, Chandan BK, Koul S, Sangwan PL, Bani S. Efecto protector de *Labisia pumila* sobre alteraciones conductuales, bioquímicas e inmunológicas inducidas por estrés. *Planta Med.* 2010;76:14971505.
240. Podkolzin AA, Dontsov VI, Sychev IA, Kobeleva GY, Kharchenko ON. Efectos inmunomoduladores, antianémicos y adaptogénicos de los polisacáridos del trébol de yeso (*Melilotus officinalis*). *Bull Exp Biol Med.* 1996;121:597599.
241. Aji BM, Effraim KD, Onyeyili IP. Actividad antiestrés de *Mitragyna africanus* (Willd), extracto de corteza de tallo. *Sciences (Nueva York).* 2001;1:105107.
242. Meera S, Nagarjuna CG. Actividad antiestrés e inmunomoduladora del extracto acuoso de *Momordica charantia*. *Revista Phcog* 2009;5:6973.
243. Nade VS, Kawale LA, Naik RA, Yadav AV. Efecto adaptogénico de *Morus alba* sobre el estrés crónico inducido por descargas eléctricas en ratas. *Indian J Pharmacol.* 2009;41:246251.
244. Shukla KK, Mahdi AA, Ahmad MK, Jaiswar SP, Shankwar SN, Tiwari SC. *Mucuna pruriens* reduce el estrés y mejora la calidad del semen en hombres infértiles. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2010;7:137144.
245. Saraf MN, Sanaye MM, Mengi SA. Efecto antifatiga de *Murraya koenigii*. *Farmacología en línea.* 2011;2:10251037.
246. Koul S, Chaudhary A. Eliminación de radicales y actividad antiestrés de las raíces de *Mussaenda frondosa* (Rubiaceae). *Farmacología en línea.* 2011;1:10911097.
247. Mukherjee D, Khatua TN, Venkatesh P, Saha BP, Mukherjee PK. Potencial inmunomodulador del rizoma y la semilla extractos de *Nelumbo nucifera* Gaertn. *J Ethnopharmacol.* 2010;128:490494.

248. Mukherjee PK, Balasubramanian R, Saha K, Saha BP, Pal M. Una revisión sobre *Nelumbo nucifera Gaertn.* *Anc Sci Life.* 1996; 15:268276.
249. Roshan S, Khan A, Taznee B, Ali S. Estudiar el efecto de *Nigella sativa* sobre varios parámetros bioquímicos relacionados con el estrés inducida en ratas albinas. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2010;2:185189.
250. Singh N. Actividad antiestrés de *Ocimum sanctum*. *L. Ind J Med Res.* 1981;73:443451.
251. Ahumada F, Trincado MA, Arellano JA, Hancke J, Wikman G. Efecto de ciertos extractos de plantas adaptogénicas sobre la narcosis inducida por fármacos en ratones hembra y macho. *Phytother Res.* 1991;5:2931.
252. Anju L. Actividad adaptogénica y antiestrés de *Ocimum sanctum* en ratones. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2011;2:670678.
253. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Yang WZ, Guo DA. *Oplopanax elatus* (Nakai) Nakai: química, tradición Uso terapéutico y farmacología. *Chin J Nat Med.* 2014;12:721729.
254. Park HJ, Kim DH, Park SJ, Kim JM, Ryu JH. Ginseng en recetas herbales tradicionales. *J Ginseng Res.* 2012;36: 225241.
255. Dua PR, Shanker G, Srimal RC, et al. Actividad adaptogénica del *Panax pseudoginseng* indio. *Indian J Exp Biol.* 1989;27: 631634.
256. Hussain S, Hore DK. Recolección y conservación de las principales plantas medicinales de Darjeeling y Sikkim Himalayas. *Revista India de Conocimiento Tradicional.* 2007;6:352357.
257. Adkar PP, Jadhav PP, Ambavade SD, Bhaskar VH, Shelke T. Actividad adaptogénica del extracto de hidroetanol liofilizado de *Pandanus odoratissimus* en ratones albinos suizos. *Avisos de Res. Internacional Sch.* 2014;2014:429828.
258. Espinola EB, Dias RF, Mattei R, Carlini EA. Actividad farmacológica del guaraná (*Paullinia cupana* Mart.) en animales de laboratorio. *J Ethnopharmacol.* 1997;55:223229.
259. Sipahimalani A, Nörr H, Wagner H. Glicósidos fenilpropanoides y glicósidos de tetrahidrofururan lignan de las drogas vegetales adaptogénicas *Tinospora cordifolia* y *Drypetes roxburghii*. *Planta Med.* 1994;60:596597.
260. Yadav V, Chatterjee SS, Majeed M, Kumar V. Efectos preventivos duraderos de la piperlongumina y un extracto de *Piper longum* contra patologías desencadenadas por estrés en ratones. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2015;4:277283.
261. Yadav V, Chatterjee SS, Majeed M, Kumar V. Potenciales preventivos de la piperlongumina y un extracto de *Piper longum* contra las respuestas al estrés y el dolor. *J Tradit Complement Med.* 2016;6:413423.
262. Padma P, Chansouria JPN, Khosa RL. *Polyalthia cerasoides*: un posible fármaco antiestrés. *Indian J Nat Prod.* 2000;16: 2023.
263. Filaretov AA, Bogdanova TS, Mityushov MI, Podvigina TT, Srailova GT. Efecto de los adaptógenos sobre la actividad del Sistema pituitario-adrenocortical en ratas. *Biul Eks Biol Med.* 1986;101:573574.
264. Shikov AN, Lazukina MA, Pozharitskaya ON, et al. Evaluación farmacológica de *Potentilla alba* L. en ratones: adaptación Efectos sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema nervioso central. *Pharm Biol.* 2011;49:10231028.
265. Giri M, Rao PM, Jayaveera KN. Evaluación de la actividad adaptogénica de *Prunella vulgaris*. *Int J Pharm Sci Res.* 2011;8: 6265.
266. Lakshmi BVS, Sudhakar M. Evaluación de la actividad antiestrés de extractos de hojas de *Psidium guajava* en diferentes modelos animales experimentales. *Phcog Res.* 2009b;1:359366.
267. Piato AL, Detanico BC, Linck VM, Herrmann AP, Nunes DS, Elisabetsky E. Efectos antiestrés del "tónico" *Ptychopetalum olacoides* (Marapuama) en ratones. *Fitomedicina.* 2010;17:248253.
268. Pramanik SS, Sur TK, Debnath PK, Bhattacharya D. Efecto del extracto de *tubérculo de Pueraria tuberosa* en el shock crónico de las patas Estrés en ratas wistar. *Nepal Med Coll J.* 2010;12:234238.
269. Kokoska L, Janovska D. Química y farmacología de *Rhaponticum carthamoides*: una revisión. *Fitoquímica.* 2009; 70:842855.
270. Wang S, Wang EP. Estudios sobre los componentes químicos de *Rhodiola crenulata*. *Acta Pharmaceutica Sinica.* 1992;27: 117120.
271. Tao H, Wu X, Cao J, et al. Especies de *Rhodiola*: una revisión exhaustiva del uso tradicional, la fitoquímica y la farmacología. *Ecología, toxicidad y estudio clínico.* *Med Res Rev.* 2019;39:17791850.
272. Grace MH, Yousef GG, Kurmukov AG, Raskin I, Lila MA. Caracterización fitoquímica de un pre-adaptógeno comparación de *Rhodiola heterodonta*. *Comun Prod Nat.* 2009;4:10531058.
273. Yunuskhodjaev AN, Iskandarova SF, Kurmukov A, Saidov SA. Estudio de las propiedades adaptogénicas y la toxicidad crónica de Extracto de *Rhodiola heterodonta*. *Eur J Natural History.* 2014;2:3538.
274. Gupta V, Saggi S, Tulsawani RK, Sawhney RC, Kumar R. Una evaluación adaptogénica y de seguridad dependiente de la dosis de *Rhodiola imbricata* Edgew, un rizoma de gran altitud. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:16451652.
275. Amsterdam JD, Panossian AG. *Rhodiola rosea* L. como posible antidepressivo botánico. *Fitomedicina.* 2016;23: 770783.
276. Perfumi M, Mattioli L. Efectos adaptogénicos y sobre el sistema nervioso central de dosis únicas de 3% de rosavina y 1% de Extracto de *salidroside* de *Rhodiola rosea* L. en ratones. *Phytother Res.* 2007;21:3743.



277. Ip SP, Che CT, Leung PS. Asociación de radicales libres y el sistema renina-angiotensina tisular: efectos prospectivos de Rhodiola, un género de hierba china, sobre la lesión pancreática inducida por hipoxia. *JOP*. 2001;2:16-25.
278. Khanum F, Bawa AS, Singh B. Rhodiola rosea: un adaptógeno versátil. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2005;4:5562.
279. Patil RA, Jagdale SC, Kasture SB. Actividad antihiperglucémica, antiestrés y nootrópica de las raíces de *Rubia cordifolia* L. .  
*Revista de Biología Molecular y Genética*. 2006;44:987992.
280. Daswani BR, Yegnanarayan R. Actividad inmunomoduladora de la seplilina, una preparación polihierbal. *Phytother Res*. 2002;16:162165.
281. Su CY, Ming QL, Rahman K, Han T, Qin LP. Salvia miltiorrhiza: usos medicinales tradicionales, química y farmacología. *Cología. Chin J Nat Med*. 2015;13:163182.
282. Tsai CC, Huang SC, Liu JK, et al. Salvia miltiorrhiza provoca una contracción tónica en el ileon de ratas a través de la vía Ca<sup>2+</sup>-calmodulina. *J Ethnopharmacol*. 2012;142:694699.
283. Brekhman II. El hombre y las sustancias biológicamente activas. El efecto de las drogas, la dieta y la contaminación en la salud. Oxford: Pergamon Press Ltd; 1980:89.
284. Lu Y, Chen DF. Análisis de Schisandra chinensis y Schisandra sphenanthera. *J Chromatogr A*. 2009;1216:19801990.
285. Wei B, Li Q, Fan R, et al. Método UFLCMS/MS para la determinación simultánea de seis lignanos de Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. en microdializados y muestras de homogeneizado de cerebro de ratas normales e insomnes: hacia un estudio en profundidad de su actividad sedantehipnótica. *J Mass Spectrom*. 2013;48:448458.
286. Udintsev SN, Krylova SG, Konovalova ON. Corrección de trastornos metabólicos hormonales en ratas mediante adaptógenos naturales durante el desarrollo de un síndrome de adaptación y pruebas de función con dexametasona y ACTH. *Bull Exp Biol Med*. 1991;112:17391741.
287. Kim EH, Shim B, Kang S, et al. Efectos antiinflamatorios del extracto de *Scutellaria baicalensis* a través de la supresión del sistema inmunológico. Moduladores y moléculas de señalización de la quinasa MAP. *J Ethnopharmacol*. 2009;126:320331.
288. Kholodova Y. Fitoecdisteroides: efectos biológicos, aplicación en la agricultura y la medicina complementaria (presentado en el 14.º Taller sobre ecdisona, julio de 2000, Rapperswil, Suiza). *Ukrains'kyi biokhimichnyi zhurnal*. 1999;73:21-29.
289. Sumanth M, Mustafa SS. Actividad antiestrés y adaptogénica de las raíces de *Sida cordifolia* en ratones. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71:323324.
290. Bathori M, Kalman A, Toth G, et al. Ecdisteroides de *Silene italica* ssp. *nemoralis*, nuevos enfoques de terapia con ecdisteroides. *Acta Pharm Hung*. 2004;74:131141.
291. Zhao XX, Peng C, Zhang H, Qin LP. *Sinomenium acutum*: una revisión de la química, la farmacología, la farmacocinética y uso clínico. *Pharm Biol*. 2012;50:10531061.
292. Mohan M, Attarde D, Momin R, Kasture S. Actividad antidepressiva, ansiolítica y adaptogénica del torvanol A: un isoflavonoide de semillas de *Solanum torvum*. *Nat Prod Res*. 2013;27:21402143.
293. Puneegov VV, Sychov RL, Zainullin VG, Fedorov VN, Puneegova NV. Extracción de ecdysterone-80 de *Serratula coronata* L. y evaluación de su acción farmacológica. Parte I. Actividad adaptogénica, gastroprotectora, termoprotectora y antihipóxicas. *Pharmaceutical Chemistry J*. 2008;42:446451.
294. Van Wyk BE, Albrecht C. Una revisión de la taxonomía, etnobotánica, química y farmacología de *Sutherlandia frutescens* (Fabaceae). *Revista de la Sociedad de la Fruta y la Hierbabuena*. 2008;119:620629.
295. Singh AK, Dhamanigi SS, Asad M. Actividad antiestrés del extracto hidroalcohólico de brotes de *Eugenia caryophyllus* (clavo). *Revista de Farmacia India*, 2009;41:2831.
296. Belapurkar P, Goyal P, TiwariBarua P. Efectos inmunomoduladores de *Triphala* y sus componentes individuales: una revisión. *Indian J Pharm Sci*. 2014;76:467475.
297. Ploberger F. Una fórmula herbal tibetana entendida desde una perspectiva fitoterapéutica de la medicina tradicional china. *Asian Med*. 2015;10:353364.
298. Upadhyay AK, Kumar K, Kumar A, Mishra HS. *Tinospora cordifolia* (Wild) Hook. f. y Thoms. (Guduchi): validación de la farmacología ayurvédica mediante estudios experimentales y clínicos. *Int J Ayurveda Res*. 2010;1:112121.
299. Choudhry N, Singh S, Siddiqui MB, Khatoun S. Impacto de las estaciones y la dioecia en los fitoconstituyentes terapéuticos de *Tinospora cordifolia*, un fármaco Rasayana. *BioMed Res Int*. 2014;2014:902138.
300. Saha S, Ghosh S. *Tinospora cordifolia*: una planta, múltiples funciones. *Anc Sci Life*. 2012;31:151159.
301. Shivakumar H, Javed T, Prakash T, Rao RN, Swamy BJ, Goud AV. Actividad adaptogénica del extracto etanólico de *Tribulus terrestris* L. *J Nat Remedies*. 2006;6:8795.
302. Singh B, Gupta DK, Chandan BK. Actividad adaptogénica de una fracción de glicopéptido-lípido del extracto alcohólico de *Trichopus zeylanicus* Gaertn. *Fitomedicina*. 2001;8:283291.
303. Singh B, Chandan BK, Sharma N, Singh S, Khajuria A, Gupta DK. Actividad adaptogénica de la fracción glucopéptido-lípido del extracto alcohólico de *Trichopus zeylanicus* Gaertn (parte II). *Fitomedicina*. 2005;12:468481.
304. Pawar VS, Hugar S. Estado actual de los adaptógenos: remedio natural contra el estrés. *Asian Pacific J Tropical Disease*. 2012;2:S480S490.

305. Pawar VS, Hugar S. Actividad adaptogénica de las semillas de *Trigonella foenum graecum* (L.) en roedores expuestos a anoxia y Estrés por inmovilización. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2:S208S211.
306. Pawar VS, Shivakumar H. Actividad antiestrés de las semillas de *Trigonella foenum graecum* L. utilizando la resistencia a la natación y el estrés por frío en roedores. *Indian Drugs*. 2011a;48:5661.
307. BinHafeez B, Haque R, Parvez S, Pandey S, Sayeed I, Raisuddin S. Efectos inmunomoduladores del fenogreco (*Tri-* extracto de *gonella foenum graecum* L.) en ratones. *Int Immunofarmacol*. 2003;3:257265.
308. Kulkarni PM, Archana RJ. Efecto de las raíces de *Tylophora indica* (Burm. f.) sobre el estrés y la ansiedad en modelos animales. *Int Revista de Farmacología*. 2009;8:15.
309. Della Valle V. *Uncaria tomentosa*. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152:651657.
310. Sreemantula S, Nammi S, Kolanukonda R, Koppula S, Boini KM. Actividades adaptogénicas y nootrópicas del extracto acuoso de *Vitis vinifera* (semilla de uva): un estudio experimental en un modelo de rata. *BMC Complement Altern Med*. 2005;5:1.
311. Singh N, Nath R, Lata A, Singh SP, Kohli RP, Bhargava KP. *Withania somnifera* (Ashwagandha), una hierba rejuvenecedora fármaco que mejora la supervivencia durante el estrés (un adaptógeno). *Pharm Biol*. 1982;20:2935.
312. Archana R, Namasivayam A. Efecto antiestrés de *Withania somnifera*. *J Etnofarmacol*. 1998;64:9193.
313. Shireen T, Sahni YP. Actividad antiestrés de *Withania somnifera* (Ashwagandha) sobre el estrés térmico inducido por la radiación solar en cabras. *Indian J Small Ruminants*. 2012;18:6468.
314. Singh N, Bhalla M, de Jager P, Gilca M. Una descripción general de ashwagandha: un Rasayana (rejuvenecedor) de Ayurveda. *Afr J Tradit Complemento Altern Med*. 2011;8:208213.
315. Kulkarni SK, Dhir A. *Withania somnifera*: un ginseng indio. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:10931105.
316. Raut A, Tadví F, Kene K, et al. Estudio exploratorio para evaluar la tolerabilidad, seguridad y actividad de la ashwagandha (*Withania somnifera*) en voluntarios sanos. *J Ayurveda Integrative Med*. 2012;3:111114.
317. Kumar R, Gupta K, Saharia K, Pradhan D, Subramanian JR. El extracto de raíz de *Withania somnifera* extiende la vida útil de *Caenorhabditis elegans*. *Ann Neurosci*. 2013;20:1316.
318. Thakur AK, Dey A, Chatterjee SS, Kumar V. Farmacología ayurvédica inversa de Ashwagandha como adaptógeno Planta antihipertensiva: un estudio piloto. *Current Tradit Med*. 2015;1:5161.
319. Lakshmi BVS, Sudhakar M. Atenuación de perturbaciones agudas y crónicas inducidas por estrés de restricción en experimentos animales por *Zingiber officinale* Roscoe. *Food Chem Toxicol*. 2010;48:530535.
320. Lv C, Huang Y, Liu ZX, Yu D, Bai ZM. La salidroside reduce la proliferación del carcinoma de células renales al inhibir la señalización de JAK2/STAT3. *Cancer Biomark*. 2016;17:4147.
321. Li H, Chen C. La inhibición de la autofagia mejora los efectos sinérgicos de la salidroside y los agentes antitumorales contra Cáncer colorrectal. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17:538.
322. Lin X, Liu Y, Ma L, et al. Mejora de la encefalomiелitis autoinmune experimental mediante *Rhodiola rosea*, una planta natural adaptógeno. *Biomed Pharmacother*. 2020;125:109960.
323. Kang DY, Sp N, Kim DH, et al. Salidroside inhibe la migración, invasión y angiogénesis de células TNBC MDA MB 231 regulando la señalización EGFR/Jak2/STAT3 a través de MMP2. *Int J Oncol*. 2018;53:877885.
324. Qi Z, Qi S, Ling L, Lv J, Feng Z. La salidroside atenúa la respuesta inflamatoria al suprimir la activación de la vía JAK2STAT3 y evitar la transferencia de STAT3 al núcleo. *Int Immunopharmacol*. 2016;35:265271.
325. Qi Z, Tang T, Sheng L, et al. La salidroside inhibe la proliferación y migración de células de cáncer gástrico mediante la supresión de la activación de la vía de señalización asociada a Src y la expresión de la proteína de choque térmico 70. *Mol Med Rep*. 2018;18:147156.
326. Xu F, Xu J, Xiong X, Deng Y. Salidroside inhibe las vías MAPK, NF- $\kappa$ B y STAT3 en la psoriasis asociada. Estrés oxidativo a través de la activación de SIRT1. *Redox Rep*. 2019;24:7074.
327. Song F, Zeng K, Liao L, Yu Q, Tu P, Wang X. La esquizandrina A inhibe la neuroinflamación mediada por la microglía al inhibir las vías de señalización de TRAF6-NF- $\kappa$ B y Jak2-Stat3. *PLOS One*. 2016;11:e0149991.
328. Dai X, Yin C, Guo G, et al. La esquizandrina B exhibe una potente actividad anticancerígena en el cáncer de mama triple negativo inhibiendo STAT3. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;358:110119.
329. Hsu JH, Chang PM, Cheng TS, et al. Identificación de la withaferina A como posible candidata para la terapia contra el cáncer en Cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Cancers (Basel)*. 11, 2019:1003.
330. Choi BY, Kim BW. La withaferina-A inhibe el crecimiento de células de cáncer de colon al bloquear la actividad transcripcional de STAT3. *Revista de Cáncer Prev*. 2015;20:185192.
331. Sinha P, OstrandRosenberg S. La función de las células supresoras derivadas de mieloides se reduce por la withaferina A, un componente potente y abundante del extracto de raíz de *Withania somnifera*. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62:16631673.
332. Um HJ, Min KJ, Kim DE, Kwon TK. La withaferina A inhibe la señalización de JAK/STAT3 e induce la apoptosis de las células renales humanas. Células de carcinoma Caki. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;427:2429.

333. Munagala R, Kausar H, Munjal C, Gupta RC. La withaferina A induce la apoptosis dependiente de p53 mediante la represión de los oncogenes del VPH y la regulación positiva de las proteínas supresoras de tumores en células de cáncer de cuello uterino humano. *Carcinogénesis*. 2011;32: 16971705.
334. Lee J, Hahn ER, Singh SV. La withaferina A inhibe la activación del transductor de señales y el activador de la transcripción 3 en Células de cáncer de mama humano. *Carcinogénesis*. 2010;31:19911998.
335. Li J, Liu T, Zhao L, et al. El ginsenosido 20(S) Rg3 inhibe el efecto Warburg a través de las vías STAT3 en el ovario. células cancerosas. *Int J Oncol*. 2015;46:775781.
336. Han S, Jeong AJ, Yang H, et al. El ginsenosido 20(S)Rh2 ejerce una actividad anticancerígena al actuar sobre la vía JAK2/STAT3 inducida por IL6 en células de cáncer colorrectal humano. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:8390.
337. Park S, Lee HJ, Jeong SJ, et al. La inhibición de la señalización JAK1/STAT3 media la apoptosis inducida por el compuesto K en Células de mieloma múltiple humano U266. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:13671372.
338. Zhang X, Zhang S, Sun Q, Jiao W, Yan Y, Zhang X. El compuesto K induce estrés del retículo endoplásmico y apoptosis. en células de cáncer de hígado humano mediante la regulación de STAT3. *Moléculas*. 2018;23:1482.
339. Kim D, Park M, Haleem I, et al. Producto natural ginsenosido 20(S)25metoxildammarane $\beta$ , 12 $\beta$ , 20-triol en el tratamiento del cáncer: una revisión de los mecanismos farmacológicos y la farmacocinética. *Front Pharmacol*. 2020;11: 521.
340. Ai HH, Zhou ZL, Sun LG, et al. El 20 (S)-25-metoxil-dammarano-3 $\beta$ , 12 $\beta$ , 20-triol regula negativamente la activación de las vías STAT3 y ERK y exhibe efectos anticancerígenos en células HepG2. *Apoptosis*. 2017;22:1404-1418.
341. Qin H, Li W, Sun Y, et al. 20(S)-25-metoxildammarane-3 $\beta$ , 12 $\beta$ , 20-triol atenúa el estrés del retículo endoplásmico a través de la vía de señalización ERK/MAPK. *Eur J Pharmacol*. 2018;836:7582.
342. Qi LW, Wang CZ, Du GJ, Zhang ZY, Calway T, Yuan CS. Metabolismo del ginseng y sus interacciones con fármacos. *Curr Drug Metab*. 2011;12:818822.
343. Yao H, Wan JY, Zeng J, et al. Efectos del compuesto K, un metabolito del microbioma entérico del ginseng, en el tratamiento del cáncer de colon asociado a la inflamación. *Oncol Lett*. 2018;15:83398348.
344. Chen L, Chen MY, Shao L, et al. Las saponinas del Panax notoginseng previenen el desarrollo del cáncer colorrectal asociado a la colitis: el papel de la microbiota intestinal. *Chin J Nat Med*. 2020;18:500507.
345. Liu Z, Li X, Simoneau AR, Jafari M, Zi X. Los extractos de *Rhodiola rosea* y la salidroside disminuyen el crecimiento de líneas celulares de cáncer de vejiga mediante la inhibición de la vía mTOR y la inducción de la autofagia. *Mol Carcinog*. 2012;51:257267.
346. Zhao G, Shi A, Fan Z, Du Y. La salidroside inhibe el crecimiento del cáncer de mama humano in vitro e in vivo. *Oncol Rep*. 2015;33:25532560.
347. Zhang Z, Yang W, Ma F, et al. Mejora del efecto de la quimioterapia con apatinib en el cáncer gástrico mediante el tratamiento conjunto con salidroside para reprogramar el microambiente de hipoxia tumoral e inducir la apoptosis celular. *Drug Deliv*. 2020;27: 691702.
348. Wang CZ, Calway T, Yuan CS. Medicamentos a base de hierbas como coadyuvantes en la terapia contra el cáncer. *Am J Chin Med*. 2012;40: 657669.
349. Lee J, Lee E, Kim D, Lee J, Yoo J, Koh B. Estudios sobre la absorción, distribución y metabolismo del ginseng en humanos después de la administración oral. *J Ethnopharmacol*. 2009;122:143148.
350. Panossian AG. Adaptógenos: hierbas tónicas para la fatiga y el estrés. *Altern Complement Ther*. 2003;9:327332.
351. BoonNiermeijer EK, van den Berg A, Vorontsova ON, Bayda LA, Malyshev IY, Wiegant FAC. Aumento de la resistencia adaptativa frente a una variedad de condiciones de estrés crónico mediante adaptógenos vegetales: efectos protectores sobre la supervivencia y el desarrollo embrionario de *Lymnaea stagnalis*. *Adapt Med*. 2012;4:233244.
352. Panossian A, Wagner H. Adaptógenos. Una revisión de su historia, actividad biológica y beneficios clínicos. *HerbalGram*. 2011;90:5263.
353. Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Nylander M, Wikman G, Panossian A. Estudio doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de los efectos de una dosis única de ADAPT-232 sobre las funciones cognitivas. *Fitomedicina*. 2010;17:494499.
354. Narimanian M, Badalyan M, Panosyan V, et al. Impacto de ChisanR (ADAPT232) en la calidad de vida y su eficacia como adyuvante en el tratamiento de la neumonía aguda no específica. *Fitomedicina*. 2005;12:723729.
355. Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A. Ensayo clínico del extracto de *Rhodiola rosea* L. SHR5 en el tratamiento de la depresión leve a moderada. *Nord J Psychiatry*. 2007;61:343348. Fe de erratas en: *Nord J Psychiatry*. 61, 503.
356. Darbinyan V, Kleyan A, Panossian A, Gabrielyan E, Wikman G, Wagner H. *Rhodiola rosea* en la fatiga inducida por estrés: un estudio cruzado doble ciego de un extracto estandarizado SHR-5 con un régimen repetido de dosis baja sobre el rendimiento mental de médicos sanos durante el turno de noche. *Fitomedicina*. 2000;7:365-371.
357. Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos sobre el extracto SHR-5 de raíces de *Rhodiola rosea* como tratamiento para pacientes con fatiga relacionada con el estrés. *Planta Med*. 2009;75: 105-112.

358. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Medicina herbaria para la depresión, la ansiedad y el insomnio: una Revisión de psicofarmacología y evidencia clínica. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21:841860.
359. Facchinetti F, Neri I, Tarbusi M. *Eleutherococcus senticosus* reduce la respuesta al estrés cardiovascular en sujetos sanos: ensayo aleatorizado, controlado con placebo. *Stress Health.* 2002;18:1117.
360. Mao JJ, Xie SX, Zee J, et al. *Rhodiola rosea* versus sertralina para el trastorno depresivo mayor: un ensayo aleatorizado controlado con placebo. *Fitomedicina.* 2015;22:394399.
361. Bertoglio JC, Baumgartner M, Palma R, et al. *Andrographis paniculata* disminuye la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite: un estudio piloto doble ciego controlado con placebo de 12 meses. *BMC Neurol.* 2016;16:77.
362. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. Una investigación sobre las acciones antiestrés y farmacológicas de un extracto de *ashwagandha* (*Withania somnifera*): un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Medicina.* 2019; 98:e17186.
363. Gannon JM, Brar J, Rai A, Chengappa KNR. Efectos de un extracto estandarizado de *Withania somnifera* (*Ashwagandha*) sobre los síntomas de depresión y ansiedad en personas con esquizofrenia que participan en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. *Ann Clin Psychiatry.* 2019;31:123129.
364. Baek JH, Heo JY, Fava M, et al. Efecto del ginseng rojo coreano en personas expuestas a altos niveles de estrés: un ensayo de 6 semanas, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. *J Ginseng Res.* 2019;43:402407.
365. Cave AE, Chang DH, Münch GW, Steiner GZ. Eficacia de Cognition SupportFormula® en la función cognitiva en adultos mayores con deterioro cognitivo subjetivo: un protocolo para un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas. *Ensayos.* 2019;20:345.
366. Jeong HG, Ko YH, Oh SY, Han C, Kim T, Joe SH. Efecto del ginseng rojo coreano como tratamiento adyuvante para mujeres con síntomas residuales de depresión mayor. *Asia Pac Psychiatry.* 2015;7:330336.
367. Hartz AJ, Bentler S, Noyes R, et al. Ensayo controlado aleatorio de ginseng siberiano para la fatiga crónica. *Psychol Med.* 2004;34:5161.
368. Panossian A, Gerbarg P. Uso potencial de adaptógenos vegetales en trastornos relacionados con la edad. En: Lavretsky H, Sajatovic M, Reynolds CF, III, eds. *Intervenciones complementarias, alternativas e integradoras en la salud mental y el envejecimiento.* Nueva York: Oxford University Press; 2016:197211.
369. Panossian A, Wikman G. Eficacia basada en evidencia y efectividad del extracto de *Rhodiola SHR-5* en el tratamiento de trastornos asociados al estrés y la edad. En: Cuerrier A, Among-Nyarko K, eds. *Rhodiola rosea, Serie: Medicinas herbales tradicionales para los tiempos modernos.* Boca-Raton Londres Nueva-York: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2014:203-221.
370. Gospodaryov DV, Yurkevych IS, Jafari M, Lushchak VI, Lushchak OV. La prolongación de la esperanza de vida y el retraso del deterioro funcional relacionado con la edad causados por *Rhodiola rosea* dependen del equilibrio de macronutrientes en la dieta. *Longev Health Span.* 2013;2:5.
371. Jafari M, Felgner JS, Bussel II, et al. *Rhodiola*: una prometedor hiebra china anti envejecimiento. *Rejuvenation Res.* 2007;10: 587602.
372. Lee NH, Son CG. Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios que evalúan la eficacia y seguridad del ginseng. *J Acupunct Meridian Stud.* 2011;4:8597.
373. Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. La eficacia del ginseng. Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:567575.
374. Coon JT, Ernst E. *Panax ginseng*: una revisión sistemática de los efectos adversos y las interacciones farmacológicas. *Drug Saf.* 2002;25: 323344.
375. Li W, Liu M, Feng S, et al. *Acanthopanax* para el accidente cerebrovascular isquémico agudo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD007032.
376. Man C, Dai Z, Fan Y. Preparación de *Dazhu Hongjingtian* como terapia adyuvante para la angina de pecho inestable: un metanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Front Pharmacol.* 2020;11:213.
377. Ma GP, Zheng Q, Xu MB, et al. *Rhodiola rosea* L. mejora la función de aprendizaje y memoria: evidencia preclínica y posibles mecanismos. *Front Pharmacol.* 2018;9:1415.
378. Yu L, Qin Y, Wang Q, et al. Eficacia y seguridad de la medicina herbal china, formulación de *Rhodiola* en el tratamiento de la cardiopatía isquémica: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Complement Ther Med.* 2014;22:814825.
379. Korczak D, Wastian M, Schneider M. Terapia del síndrome de burnout. *GMS Health Technol Assess.* 2012;8:Doc05.
380. Ishaque S, Shamsseer L, Bukutu C, Vohra S. *Rhodiola rosea* para la fatiga física y mental: una revisión sistemática. *BMC Complemento Altern Med.* 2012;12:70.
381. Hung SK, Perry R, Ernst E. La efectividad y eficacia de *Rhodiola rosea* L.: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Fitomedicina.* 2011;18:235244.
382. Sarris J. Medicamentos a base de hierbas en el tratamiento de trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática. *Phytother Res.* 2007;21: 703716.
383. Pratte MA, Nanavati KB, Young V, Morley CP. Un tratamiento alternativo para la ansiedad: una revisión sistemática de los resultados de ensayos en humanos informados sobre la hierba ayurvédica *ashwagandha* (*Withania somnifera*). *J Altern Complement Med.* 2014;20: 901908.

384. Nasimi Doost Azgomi R, Zomorodi A, Nazemiyeh H, et al. Efectos de *Withania somnifera* en el sistema reproductivo: un Revisión sistemática de la evidencia disponible. *BioMed Res Int.* 2018;2018:4076430.
385. Ng QX, Loke W, Foo NX, et al. Una revisión sistemática del uso clínico de *Withania somnifera* (*Ashwagandha*) para mejorar la disfunción cognitiva. *Phytother Res.* 2020;34:583590.
386. Durg S, Bavage S, Shivaram SB. *Withania somnifera* (ginseng indio) en la diabetes mellitus: una revisión sistemática y un metanálisis de la evidencia científica desde la investigación experimental hasta la aplicación clínica. *Phytother Res.* 2020;34: 10411059.
387. Ayati Z, Sarris J, Chang D, Emami SA, Rahimi R. Medicamentos a base de hierbas y fitoquímicos para el trastorno obsesivo-compulsivo. *Phytother Res.* 2020;2020(34):18891901.
388. PérezGómez J, Villafaina S, Adsuar JC, MerellanoNavarro E, ColladoMateo D. Efectos de *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) sobre el VO2máx: una revisión sistemática y metanálisis. *Nutrients.* 2020;12:1119.
389. Buettner C, Yeh GY, Phillips RS, Mittleman MA, Kaptchuk TJ. Revisión sistemática de los efectos del ginseng en Factores de riesgo cardiovascular. *Ann Pharmacother.* 2006;40:8395.
390. An X, Zhang AL, Yang AW, et al. Fórmulas orales de ginseng para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable: una Revisión sistemática. *Respir Med.* 2011;105:165176.
391. Seida JK, Durec T, Kuhle S. Preparaciones de ginseng norteamericano (*Panax quinquefolius*) y asiático (*Panax ginseng*) para la prevención del resfriado común en adultos sanos: una revisión sistemática. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011; 2011:282151282157.
392. Jang DJ, Lee MS, Shin BC, Lee YC, Ernst E. Ginseng rojo para el tratamiento de la disfunción eréctil: una revisión sistemática. *Revista de Farmacia y Cirugía.* 2008;66:444450.
393. Durg S, Shivaram SB, Bavage S. *Withania somnifera* (ginseng indio) en la infertilidad masculina: un estudio sistemático basado en evidencia Revisión y metaanálisis. *Fitomedicina.* 2018;50:247256.
394. Farnsworth NR, Kinghorn AD, Soejarto DD, Waller DP. Ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*): estado actual como adaptógeno. En: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. *Economic and Medicinal Plant Research. Vol 1.* Londres: Academic Press; 1985:217284.
395. Wang Y, Jung YJ, Kim KH, et al. Actividad antiviral de extractos de ginseng fermentados contra una amplia gama de virus de la influenza Virus. *Virus.* 2018;10:471.
396. Kim EH, Kim SW, Park SJ, et al. Mayor eficacia del ginseng negro (CJ EnerG) sobre el ginseng rojo contra la leucemia mieloide crónica. Infección por el virus de la influenza A. *Nutrientes.* 2019;11:1879.
397. Lee JS, Hwang HS, Ko EJ, et al. Actividad inmunomoduladora del ginseng rojo contra la infección por el virus de la influenza A. *Nutrientes.* 2014;6:517529.
398. Lee JS, Ko EJ, Hwang HS, et al. Actividad antiviral del extracto de ginseng contra la infección por virus respiratorio sincitial. *Int Revista de Neurología,* 2014;34:183190.
399. Park EH, Yum J, Ku KB, et al. Una dieta que contenga ginseng rojo ayuda a proteger a ratones y hurones de la infección letal por el virus de la influenza H5N1 altamente patógeno. *J Ginseng Res.* 2014;38:4046.
400. Yoo DG, Kim MC, Park MK, et al. Efecto protector del extracto de ginseng rojo coreano sobre las infecciones por H1N1 y Virus de influenza H3N2 en ratones. *J Med Food.* 2012;15:855862.
401. Dong W, Farooqui A, Leon AJ, Kelvin DJ. Inhibición de la infección por el virus de la influenza A mediante ginsenósidos. *PLOS One.* 2017; 12:e0171936.
402. Yin SY, Kim HJ, Kim HJ. Un estudio comparativo de los efectos del extracto de ginseng rojo entero y las fracciones de polisacáridos y saponinas en la infección por el virus de la influenza A (H1N1). *Biol Pharm Bull.* 2013;36(6):10021007.
403. Iqbal H, Rhee DK. El ginseng alivia las infecciones microbianas del tracto respiratorio: una revisión. *J Ginseng Res.* 2020; 44(2):194204.
404. Scaglione F, Cattaneo G, Alessandria M, Cogo R. Eficacia y seguridad del extracto estandarizado de ginseng G115® para potenciar la vacunación contra el síndrome gripal y la protección contra el resfriado común. *Drugs Exp Clin Res.* 1996;22:6572.
405. Lee CS, Lee JH, Oh M, et al. Efecto preventivo del ginseng rojo coreano para enfermedades respiratorias agudas: un estudio aleatorizado y ensayo clínico doble ciego. *J Korean Med Sci.* 2012;27:14721478.
406. Hancke J, Burgos R, Caceres D, Wikman G. Estudio doble ciego con un nuevo monofármaco, Kan Jang: disminución de los síntomas y mejoría en la recuperación de los resfriados comunes. *Phytother Res.* 1995;9:559562.
407. Caceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Wikman GK. Prevención de resfriados comunes con *Andrographis paniculata* seca Extracto: un ensayo piloto doble ciego. *Fitomedicina.* 1997;4(4):101104.
408. Caceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Sandberg F, Wikman GK. Uso de la medición mediante escala analógica visual (EAV) para evaluar la eficacia del extracto estandarizado SHA-10 de *Andrographis paniculata* en la reducción de los síntomas del resfriado común: un estudio aleatorizado, doble ciego, con placebo. *Fitomedicina.* 1999;6:217223.
409. Melchior J, Palm S, Wikman G. Estudio clínico controlado de extracto estandarizado de *Andrographis paniculata* en Resfriado: un ensayo piloto. *Fitomedicina.* 1996;34:315318.

410. Saxena RC, Singh R, Kumar P, et al. Evaluación clínica aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo del extracto de *Andrographis paniculata* (KalmCold) en pacientes con infección no complicada del tracto respiratorio superior. *Fitomedicina*. 2010;17:178185.
411. Hu XY, Wu RH, Logue M, et al. *Andrographis paniculata* (Chuān Xīn Lián) para el alivio sintomático de infecciones agudas del tracto respiratorio en adultos y niños: una revisión sistemática y metanálisis. *PLOS One*. 2017;12:e0181780. 407411.
412. Kupin VI, Poleyeva ES, Sorokin AM. Aumento de la reactividad inmunológica de los linfocitos en pacientes oncológicos tratados con extracto de *Eleutherococcus*. En: *Nuevos datos sobre Eleutherococcus: Actas del 2º Simposio Internacional sobre Eleutherococcus, Moscú 1984, Vladivostok*; 1986:216220.
413. Zykov MP, Protasova SF. Perspectivas de la vacunación inmunoestimulante contra la gripe, incluido el uso de *Eleutherococcus* y otras preparaciones de origen vegetal. En: *Actas de New Data on Eleutherococcus, Moscú*: 118122.
414. Wacker, A, Eichler, A, Lodemann, E El mecanismo molecular de inhibición del virus por *Eleutherococcus*. En: *Nuevos datos sobre Eleutherococcus: Actas del 2º Simposio Internacional sobre Eleutherococcus, 1984, Vladivostok*, 1986:1315.
415. Wacker A, Eilmes HG. Virusheilmittlung mit Eleutherokokk FluidExtrakt. *Erfahrungsheilkunde*. 1978;27:346351.
416. Wacker A. Über die Interferon induzierende und immunstimulierende Wirkung von *Eleutherococcus*. *Erfahrungsheilkunde*. 1983;32:339343.
417. Schmolz NW, Sacher F, Aicher B. La síntesis de Rantes G-CSF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 e IL-13 en cultivos de sangre humana entera está modulada por un extracto de raíces de *Eleutherococcus senticosus*. *Phytother Res*. 2001;15:268-270.
418. Bohn B, Nebe CT, Birr C. Efectos inmunofarmacológicos del extracto de *Eleutherococcus senticosus* determinados por Citometría de flujo cuantitativa. *Int J Immunopharmacol*. 1988;10:67.
419. Bohn B, Nebe CT, Birr C. Estudios de citometría de flujo con extracto de *Eleutherococcus senticosus* como inmunomodulador agente. *Arzneimittelforsch/Drug Res*. 1987;37:11931196.
420. ESCOP Monographs, 2.ª ed. Suplemento 2009. *Eleutherococci radix—Eleutherococcus*. Cooperativa Científica Europea sobre Fitoterapia, editor. Thieme, Stuttgart; 2009; 110120.
421. Gabrielyan ES, Shukryan AK, Goukasova GI, et al. Un estudio doble ciego, controlado con placebo de la combinación fija de *Andrographis paniculata* Kan Jang en el tratamiento de infecciones agudas del tracto respiratorio superior, incluida la sinusitis. *Fitomedicina*. 2002;9:589597.
422. Kulichenko LL, Kireyeva LV, Malyshkina EN, Wikman G. Un estudio controlado aleatorizado de Kan Jang versus amantadina en el tratamiento de la gripe en Volgogrado. *J Herb Pharmacother*. 2003;3(77):93.
423. Melchior J, Spasov AA, Ostrovskij OV, Bulanov AE, Wikman G. Estudio piloto y de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de la actividad de la combinación fija de extracto estandarizado de *Andrographis paniculata* Herba Nees (Kan jang) en el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto respiratorio superior. *Fitomedicina*. 2000;7:341350.
424. Spasov AA, Ostrovskij OV, Chernikov MV, Wikman G. Estudio comparativo controlado de la combinación fija de *Andrographis paniculata*, Kan Jang(r) y una preparación de *Echinacea* como adyuvante en el tratamiento de enfermedades respiratorias no complicadas en niños. *Phytother Res*. 2004;18:47 53.
425. Panossian A, Wikman G. Eficacia de *Andrographis paniculata* en enfermedades infecciosas del tracto respiratorio superior (TRS) y mecanismo de acción. En: Wagner H, Ulrich Merzenich G, eds. *Evidencia e investigación basada en la razón sobre fármacos chinos*. Viena, Heidelberg, Nueva York, Dordrecht, Londres: Springer Publ. Comp.; 2012:137-180.
426. Ding Y, Chen L, Wu W, Yang J, Yang Z, Liu S. La andrographolide inhibe la inflamación inducida por el virus de la influenza A en un Modelo murino a través de la vía de señalización NF-κB y JAK-STAT. *Microbes Infect*. 2017;19(605):615.
427. Yu B, Dai CQ, Jiang ZY, et al. Andrografólido como fármaco anti-H1N1 y el mecanismo relacionado con el ácido retinoico. vía de señalización de receptores inducibles tipo gen I. *Chin J Integr Med*. 2014;20:540545.
428. Ko HC, Wei BL, Chiou WF. El efecto de las plantas medicinales utilizadas en la medicina popular china sobre la secreción de RANTES por Células epiteliales humanas infectadas por virus. *J Ethnopharmacol*. 2006;2006(107):205210.
429. Enmozhi SK, Raja K, Sebastine I, Joseph J. Andrographolide como posible inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2: un enfoque in silico. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;1:7.
430. Yan W, Chen J, Wei Z, et al. Efecto del eleuterósido B1 sobre los ARN no codificantes y los perfiles proteicos de la gripe A Células A549 infectadas por virus. *Int J Mol Med*. 2020;45:753768.
431. Yan W, Zheng C, He J, et al. El eleuterósido B1 media su actividad antigripal a través de POLR2A y N-glicosilación. *Int J Mol Med*. 2018;42:27762792.
432. GlatthaarSaalmüller B, Sacher F, Esperester A. Actividad antiviral de un extracto derivado de raíces de *Eleutherococcus senticosus*. *Antiviral Res*. 2001;50:223228.
433. Jin L, Schmiech M, El Gaafary M, Zhang X, Syrovets T, Simmet T. Un estudio comparativo sobre extractos de raíz y corteza de *Eleutherococcus senticosus* y sus efectos sobre los macrófagos humanos. *Fitomedicina*. 2020;68:153181.

434. Kim AY, Shim HJ, Shin HM, et al. Andrographolide suprime la señalización dependiente de TRIF de los receptores tipo Toll dirigido a TBK1. *Int Immunopharmacol.* 2018;57:172180.
435. Xiong WB, Shao ZJ, Xiong Y, et al. La dehidroandrografólida mejora la inmunidad innata del tracto intestinal a través de Regulación positiva de la expresión de hBD-2. *DARU.* 2015;23:37.
436. Gao H, Wang J. El andrografólido inhibe las células de mieloma múltiple al inhibir la vía de señalización TLR4/NFκB. *Representante Mol Med.* 2016;13:18271832.
437. Chao WW, Kuo YH, Hsieh SL, Lin BF. Efectos inhibidores del extracto de acetato de etilo de *Andrographis paniculata* sobre la actividad de transactivación de NF-κB y la inflamación aguda inducida por LPS en ratones. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011; 2011:254531-254539.
438. Shao ZJ, Zheng XW, Feng T, et al. El andrografólido ejerció sus efectos antimicrobianos mediante la regulación positiva de la β-defensina-2 humana inducida a través de la vía p38 MAPK y NF-κB en células epiteliales pulmonares humanas. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012;90(647):653.
439. Burgos RA, Hidalgo MA, Monsalve J, LaBranche TP, Eyre P, Hancke JL. 14-desoxiandrografólido como plaqueta Antagonista del factor activador en neutrófilos bovinos. *Planta Med.* 2005;71:604608.
440. Amroyan E, Gabrielian E, Panossian A, Wikman G, Wagner H. Efecto inhibitor del andrografólido de *Andrographis paniculata* sobre la agregación plaquetaria inducida por PAF. *Fitomedicina.* 1999;6:2731.
441. Dai Y, Chen S, Chai L, Zhao J, Wang Y, Wang Y. Descripción general de las actividades farmacológicas de *Andrographis paniculata* y su compuesto principal, el andrografólido. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(sup1):S17eS29.
442. Lista consolidada de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (AESA) de declaraciones de propiedades saludables del artículo 13. Marco jurídico y reglamentario para medicamentos a base de hierbas. Asociación de la Industria Europea de Automedicación (AESMI). Bruselas, abril de 2010. P.151-158.
443. Wankhede S, Langade D, Joshi K, Sinha SR, Bhattacharyya S. Examen del efecto de la suplementación con *Withania somnifera* Efectos sobre la fuerza y la recuperación muscular: un ensayo controlado aleatorio. *J Int Soc Sports Nutr.* 2015;12:43.
444. Baliga MS, Meera S, Shivashankara AR, Palatty PL, Haniadka R. Los beneficios para la salud de los medicamentos tradicionales ayurvédicos indios Rasayana (antienviejimiento): una revisión. En: *Watson RR Alimentos y suplementos dietéticos en la prevención y el tratamiento de enfermedades en adultos mayores.* San Diego: Academic Press; 2015:151161.
445. Ruhsam M, Hollingsworth PM. Autenticación de suplementos herbales de *Eleutherococcus* y *Rhodiola* en el Reino Unido. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;149:403409.
446. Gulati K, Anand R, Ray A. Los nutraceuticos como adaptógenos: su papel en la salud y la enfermedad. En: *Gupta RC Nutraceuticals.* Boston, MA: Prensa académica; 2016:193205.
447. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Wagner H, Verpoorte R, Heinrich M. Plantas medicinales de la farmacopea rusa; su historia y aplicaciones. *J Ethnopharmacol.* 2014;154:481536.
448. Ministerio de Salud de Estonia, 1998. Reglamento N° 7, Anexo 1, 21 de enero, Gobierno de Estonia, Tallin.
449. Comité Nacional de Farmacopea. Farmacopea de la República Popular China, edición en inglés; Comité de Farmacopea, Beijing; 2010.
450. Mehendale S, Aung H, Wang A, et al. El extracto de bayas de ginseng americano y el ginsenosido re atenúan el cisplatino. Ingesta inducida de caolín en ratas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56:6369.
451. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Evaluaciones de sinergia de extractos de plantas utilizados en el tratamiento del estrés y el envejecimiento. *Trastornos relacionados.* Synergy Research. 2018;7:3949.
452. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Efectos de los extractos de hierbas antiinflamatorias y adaptogénicas en la expresión genética de Vías de señalización de eicosanoides en células cerebrales aisladas. *Fitomedicina.* 2019;60:152881.
453. Pearce PT, Zois I, Wynne KN, Funder JW. Extractos de *Panax ginseng* y *Eleutherococcus senticosus*: estudios in vitro sobre Unión a receptores de esteroides. *Endocrinol Jpn.* 1982;29:567573.
454. Huo YS, Chen YZ, Yu ZY, Zhang PY. El efecto del extracto de *Panax ginseng* (GS) sobre los receptores de insulina y corticosteroides. *J Tradit Chin Med.* 1988;8:293295.
455. Lee YJ, Chung E, Lee KY, Lee YH, Huh B, Lee SK. El ginsenosido Rg1, una de las principales moléculas activas del *Panax ginseng*, es un ligando funcional del receptor de glucocorticoides. *Mol Cell Endocrinol.* 1997;133:135-140.
456. Lee YJ, Cho JY, Kim JH, Park WK, Kim DK, Rhyu MR. Los extractos de la fruta de *Schizandra chinensis* activan los receptores de estrógeno: una posible pista de sus efectos sobre la vasorelajación mediada por óxido nítrico. *Biol Pharm Bull.* 2004;27: 10661069.
457. Lee YJ, Jin YR, Lim WC, et al. El ginsenosido-Rb1 actúa como un fitoestrógeno débil en las células de cáncer de mama humano MCF-7. *Revista de Psiquiatría y Cirugía.* 2003;26:5863.
458. Chung E, Lee KY, Lee YJ, Lee YH, Lee SK. El ginsenosido Rg1 regula negativamente el receptor de glucocorticoides y muestra Efectos sinérgicos con AMPc. *Esteroides.* 1998;63:421424.
459. Yan J, Liu Q, Dou Y, et al. La activación de la vía de señalización del receptor de glucocorticoides ERK contribuye a la protección del ginsenosido Rg1 contra la apoptosis de células endoteliales humanas inducida por el péptido β-amiloide. *J Ethnopharmacol.* 2013;147: 456-466.

460. Song Y, Zhao F, Zhang L, Du Y, Wang T, Fu F. El ginsenosido Rg1 ejerce efectos antiinflamatorios sinérgicos con baja Dosis de glucocorticoides in vitro. *Fitoterapia*. 2013;91:173179.
461. Gao Y, Chu S, Li J, et al. Función antiinflamatoria del ginsenosido Rg1 en la hepatitis alcohólica a través de la vía del factor nuclear kappa B relacionado con el receptor de glucocorticoides. *J Ethnopharmacol*. 2015;173:231240.
462. Sun XC, Ren XF, Chen L, Gao XQ, Xie JX, Chen WF. El receptor de glucocorticoides está involucrado en el efecto neuroprotector del ginsenosido Rg1 contra la degeneración neuronal dopaminérgica inducida por inflamación en la sustancia negra. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;155(Pt A):94103.
463. Nah SY. Gintonina: un nuevo ligando derivado del ginseng que se dirige a los receptores de ácido lisofosfatídico acoplados a la proteína G. *Objetivos farmacológicos actuales*. 2012;13:16591664.
464. Cao X, Jiang J, Zhang S, et al. Descubrimiento de moduladores naturales del receptor de estrógeno con detección virtual basada en la estructura. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013;23:33293333.
465. Kim MH, Choi YY, Han JM, et al. Efectos mejoradores de *Schizandra chinensis* sobre la osteoporosis a través de la activación de receptor de estrógeno (ER)  $\alpha/\beta$ . *Food Funct*. 2014;5:15941601.
466. Gerbarg PL, Brown RP. Pausar la menopausia con *Rhodiola rosea*, un modulador selectivo natural del receptor de estrógeno. *Fitomedicina*. 2016;23:763769.
467. Bassa LM, Jacobs C, Gregory K, Henchey E, SerDolansky J, Schneider SS. *Rhodiola crenulata* induce una respuesta estrogénica temprana y reduce la proliferación y la formación de tumoresferas con el tiempo en células de cáncer de mama MCF7. *Fitomedicina*. 2016;23:8794.
468. Hahm ER, Lee J, Huang Y, Singh SV. La withaferina a suprime la expresión del receptor de estrógeno  $\alpha$  en el cáncer de mama humano células. *Mol Carcinog*. 2011;50:614624.
469. Ravindran R, Sharma N, Roy S, et al. Estudios de interacción del metabolito clave de *Withania somnifera*, withaferina a, con diferentes receptores asociados con la enfermedad cardiovascular. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2015;11:212221.
470. Khazal KF, Hill DL, Grubbs CJ. Efecto del extracto de raíz de *Withania somnifera* sobre la respuesta espontánea al receptor de estrógeno negativo. *Cáncer de mama en ratones MMTV/Neu*. *Anticancer Res*. 2014;34:63276332.
471. Lau WS, Chan RY, Guo DA, Wong MS. El ginsenosido Rg1 ejerce actividades similares a las del estrógeno a través de una vía independiente del ligando. Activación de la vía ERalpha. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;108:6471.
472. Chan RY, Chen WF, Dong A, Guo D, Wong MS. Actividad similar al estrógeno del ginsenosido Rg1 derivado de *Panax notoginseng*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:36913695.
473. Cho J, Park W, Lee S, Ahn W, Lee Y. El ginsenosido-Rb1 del *Panax ginseng* CA Meyer activa los receptores de estrógeno alfa y beta, independientemente de la unión del ligando. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3510-3515.
474. Brekhman II. Sobre la acción antitóxica del eleuterococo. Moscú: Meditsina; 1982:37.
475. Lin CC, Huang PC. Efectos antioxidantes y hepatoprotectores de *Acanthopanax senticosus*. *Phytother Res*. 2000;14:489494.
476. Monakhov BV. Influencia del extracto líquido de las raíces de *Eleutherococcus senticosus* en la toxicidad y Actividad antitumoral del ciclofosfano [en ruso]. *Vopr Onkol*. 1965;11:6063.
477. Sakharova TA, Revazova YA, Barenboim GM. El efecto del extracto de *Eleutherococcus* en la inducción de la Mutaciones letales por ciclofosfano y Nitrosomorfolina en *Drosophila*. *Khim Farm Zh*. 1985;19:539540.
478. Smalinskiene A, Lesauskaite V, Zitkevicius V, et al. Estimación del efecto combinado de *Eleutherococcus senticosus* Extracto y cadmio en células hepáticas. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1171:314320.
479. Park SH, Lee SG, Kang SK, Chung SH. *Acanthopanax senticosus* revierte la enfermedad del hígado graso y la hiperglucemia en obstetricia y ginecología. ratones ob. *Arch Pharm Res*. 2006;29:768776.
480. Maslov LN, Guzarova NV. Propiedades cardioprotectoras y antiarrítmicas de preparaciones de *Leuzea carthamoides*, *Aralia mandshurica* y *Eleutherococcus senticosus*. *Eksp Klin Farmakol*. 2007;70:4854.
481. Maslov LN, Lishmanov YB, Arbuzov AG, et al. Actividad antiarrítmica de los fitoadaptógenos en la isquemia a corto plazo. Reperusión del corazón y cardiosclerosis postinfarto. *Bull Exp Biol Med*. 2009;147:331334.
482. Monakhov BV. Reducción del efecto tóxico de diversas preparaciones antiblasticas por medio de *Eleutherococcus* extracto. *Vopr Onkol*. 1967;13:7176.
483. Monakhov BV. Extracto de *Eleutherococcus senticosus* maxim y actividad terapéutica del ciclofosfano, la etimidina y la benzo-TEPA. *Vopr Onkol*. 1967;13:94-97.
484. Stukov AN. Acción combinada de *Eleutherococcus senticosus* y sarcolisina sobre el linfoma LIO-I en ratones. *Oncologia*. 1966;12:5760.
485. Goldberg ED, Shubina TS, Shternberg IB. Función protectora del eleuterococo durante la administración de rubomicia en condiciones experimentales. *Antibiotiks*. 1971;16:113114.
486. Sheeja K, Kuttan G. Efectos mejoradores del extracto de *Andrographis paniculata* contra la enfermedad inducida por ciclofosfamida. Toxicidad en ratones. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006;7:609614.
487. Singh P, Srivastava MM, Khemani LD. Efectos renoprotectores de *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees en ratas. *Revista de Ciencias Médicas* 2009;114:136139.



488. Gupta S, Mishra KP, Singh SB, Ganju L. Efectos inhibidores del andrografólido sobre los macrófagos activados y Artritis inducida por adyuvantes. *Inflammopharmacology*. 2007;26:447456.
489. Islam MT. Andrografólido, una nueva esperanza en la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico. *Front Pharmacol*. 2017;8:571.
490. Jayakumar T, Hsieh CY, Lee JJ, Sheu JR. Farmacología experimental y clínica de andrographis paniculata y su principal fitoconstituyente bioactivo, el andrografólido. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:846740.
491. Tan WSD, Liao W, Zhou S, Wong WSF. ¿Tiene el andrografólido un futuro como fármaco antiinflamatorio? Descifrando sus principales mecanismos de acción. *Biochem Pharmacol*. 2017;139:7181.
492. Yang SL, Kuo FH, Chen PN, et al. Andrographolide suprime la capacidad migratoria de las células multiformes de glioblastoma humano al dirigirse a la expresión de metaloproteína de matriz-2 mediada por ERK1/2. *Oncotarget*. 2017;8: 105860105872.
493. Chan SJ, Wong WS, Wong PT, Bian JS. Efectos neuroprotectores del andrografólido en un modelo de rata de isquemia cerebral permanente. *Br J Pharmacol*. 2010;16:668679.
494. Das S, Gautam N, Dey SK, Maiti T, Roy S. Estrés oxidativo en el cerebro por toxicidad inducida por nicotina: papel protector de Andrographis paniculata Nees y vitamina E. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;34:124135.
495. Rivera DS, Lindsay C, Codoceo JF, et al. Andrographolide recupera el deterioro cognitivo en un modelo natural de la enfermedad de Alzheimer (Octodon degus). *Neurobiol Aging*. 2016;46:204220.
496. Xu JD, Xing WM, Yuan TJ, Chen J, Lu H. Cambios metabólicos en la orina de pacientes tratados con bisulfato de sodio de andrografólido ratas. *Hum Exp Toxicol*. 2016;35:162169.
497. Seo EJ, Klauck SM, Efferth T, Panossian A. Adaptógenos en el quimocerebro (Parte I): Los extractos de plantas atenúan el deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia contra el cáncer: perfiles de microarrays de células de neuroglia en todo el transcriptoma. *Fitomedicina*. 2019a;55:8091.
498. Seo EJ, Klauck SM, Efferth T, Panossian A. Adaptógenos en el quimocerebro (Parte II): Efecto de los extractos de plantas en Citotoxicidad inducida por quimioterapia en células de neuroglia. *Fitomedicina*. 2019b;58:152743.
499. Seo EJ, Klauck SM, Efferth T, Panossian A. Adaptógenos en el quimocerebro (Parte III): Efectos antitóxicos de extractos de plantas sobre la toxicidad inducida por la quimioterapia contra el cáncer: análisis de microarrays de todo el transcriptoma de células de neuroglia. *Fitomedicina*. 2019c;56:246260.
500. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Estrés oxidativo en la salud y la enfermedad: el potencial terapéutico de Activación de Nrf2. *Mol Aspects Med*. 2011;32:234246.
501. Reuland DJ, McCord JM, Hamilton KL. El papel de Nrf2 en la atenuación de la enfermedad cardiovascular. *Exerc Sport Sci*  
Revista de Ciencias de la Computación 2013;41:162168.
502. Li M, Fukagawa NK. Cambios relacionados con la edad en la señalización redox y la función de las células musculares lisas vasculares. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12: 641655.
503. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Regulación dependiente del estrés de los factores de transcripción FOXO por SIRT1 desacetilasa. *Ciencia*. 2004;303:20112015.
504. Van der Horst A, Burgering BM. Destacando el papel de las proteínas FoxO en la longevidad y la enfermedad. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:440450.
505. Mattson MP, Meffert MK. Funciones del NFKappaB en la supervivencia, plasticidad y enfermedad de las células nerviosas. *Cell Death Differ*. 2006; 13:852860.
506. Camandola S, Mattson MP. NF-kappa B como diana terapéutica en enfermedades neurodegenerativas. *Opinión de expertos*  
*Objetivos*. 2007;11:123132.
507. Heydari AR, Takahashi R, Gutschmann A, You S, Richardson A. Hsp70 y envejecimiento. *Experientia*. 1994;50:10921098.
508. Heydari AR, You S, Takahashi R, Gutschmann Conrad A, Sarge KD, Richardson A. Alteraciones relacionadas con la edad en la activación del factor de transcripción de choque térmico 1 en hepatocitos de rata. *Exp Cell Res*. 2000;256:8393.
509. Bhat GJ, Samikkannu T, Thomas JJ, Thekkumkara TJ. La alfa-trombina induce rápidamente la fosforilación de tirosina de una nueva proteína de respuesta al estrés de 74-78 kDa en células de fibroblastos pulmonares. *J Biol Chem*. 2004;279:48915-48922.
510. Hands S, Sinadinos C, Wyttenbach A. Función y disfunción del gen de la poliglutamina en el cerebro envejecido. *Biochim Acta Bioquímica*. 2008;1779:507521.
511. Winkhofer KF, Tatzelt J, Haass C. Las dos caras del plegamiento incorrecto de proteínas: ganancia y pérdida de función en enfermedades neurodegenerativas. *EMBO J*. 2008;27:336349.
512. Gagliano N, Grizzi F, Annoni G. Mecanismos del envejecimiento y funciones hepáticas. *Dig Dis*. 2007;25:118123.
513. Lindquist S, Craig EA. Proteínas de choque térmico. *Annu Rev Genet*. 1988;22:631677.
514. Singh R, Kolvraa S, Bross P, et al. Los genes de la proteína de choque térmico 70 y la longevidad humana: una perspectiva desde Dinamarca. *An NY Acad Sci*. 2006;1067:301308.
515. Ambra R, Mocchegiani E, Giacconi R, et al. Caracterización de la respuesta de hsp70 en linfoblastos de sujetos ancianos y centenarios y efectos diferenciales de la suplementación con zinc in vitro. *Exp Gerontol*. 2004;39:14751484.

516. Minois N, Khazaeli AA, Curtsinger JW. Actividad locomotora en función de la edad y la esperanza de vida en *Drosophila melanogaster*. *Nogaster sobreexpresa hsp70*. *Exp Gerontol*. 2001;36:11371153.
517. Perez FP, Moinuddin SS, ul ain Shamim Q, Joseph DJ, Morisaki J, Zhou X. Vías de longevidad: vías HSF1 y FoxO, un nuevo objetivo terapéutico para prevenir enfermedades relacionadas con la edad. *Curr Aging Sci*. 2012;5:8795.
518. Chiu PY, Ko KM. La esquisandrina B protege la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica en parte al inducir Hsp25 y Expresión de Hsp70 en ratas. *Mol Cell Biochem*. 2004;266:139144.
519. HernándezSantana A, PérezLópez V, Zubeldia JM, JiménezdelRio MA. El extracto de raíz de *Rhodiola rosea* protege las células del músculo esquelético contra el estrés oxidativo inducido químicamente al modular la expresión de la proteína de choque térmico 70 (HSP70). *Phytother Res*. 2014;28:623 628.
520. Li L, Zhang T, Zhou L, et al. La esquisandrina B atenúa la lesión hepática inducida por paracetamol a través del choque térmico. Proteína 27 y 70 en ratones. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:640647.
521. Prodius PA, Manukhina EB, Bulanov AE, Vikman G, Malyshev II. El adaptógeno ADAPT modula la síntesis de la proteína de estrés inducible HSP 70 y aumenta la resistencia del organismo al choque térmico. *Bull Eksp Biol Med*. 1997;123:629631.
522. Schriener SE, Abrahamyan A, Avanesian A, et al. Disminución de los niveles de superóxido mitocondrial y mayor protección contra el paraquat en *Drosophila melanogaster* suplementada con *Rhodiola rosea*. *Free Radic Res*. 2009;43: 836843.
523. Schriener SE, Lee K, Truong S, et al. Extensión de la vida útil de *Drosophila* por *Rhodiola rosea* a través de un mecanismo independiente de la restricción dietética. *PLOS One*. 2013;8:e63886.
524. Lee JH, Choi SH, Kwon OS, et al. Efectos de los ginsenósidos, ingredientes activos del *Panax ginseng*, en el desarrollo, el crecimiento y la esperanza de vida de *Caenorhabditis elegans*. *Biol Pharm Bull*. 2007;30:21262134.
525. Bayliak MM, Lushchak VI. La raíz dorada, *Rhodiola rosea*, prolonga la vida pero disminuye el estrés oxidativo. Resistencia en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. *Fitomedicina*. 2011;18:12621268.
526. Karpova A, Sanna PP, Behnisch T. Participación de múltiples vías dependientes de la fosfatidilinositol 3-quinasa en la persistencia de la expresión de potenciación a largo plazo en fase tardía. *Neurociencia*. 2006;137:833-841.
527. Yang PC, Yang CH, Huang CC, Hsu KS. La activación de la fosfatidilinositol 3-quinasa es necesaria para la modificación inducida por el protocolo de estrés de la plasticidad sináptica del hipocampo. *J Biol Chem*. 2008;283:26312643.
528. Bruce C, Chouinard RA, Jr, Tall AR. Proteínas de transferencia de lípidos plasmáticos, lipoproteínas de alta densidad y colesterol inverso transporte. *Annu Rev Nutr*. 1998;18:297330.
529. Barter PJ, Brewer HB, Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Proteína de transferencia de ésteres de colesterol: un nuevo objetivo para aumentar el HDL e inhibir la aterosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:160167.
530. Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Relación estructura-función de los receptores de estrógeno  $\alpha$  y  $\beta$ : impacto en los humanos salud. *Mol Aspects Med*. 2006;27:299402.
531. Deroo BJ, Korach KS. Receptores de estrógeno y enfermedades humanas. *J Clin Invest*. 2006;116:561570.
532. Fabian CJ, Kimler BF. Moduladores selectivos del receptor de estrógeno para la prevención primaria del cáncer de mama. *J Clin Oncol*. 2005;23:16441655.
533. Bocharov EV, IvanovaSmolenskaya IA, Poleshchuk VV, Kucheryanu VG, Il'enko VA, Bocharova OA. Eficacia terapéutica del adaptógeno vegetal neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson como ejemplo). *Bull Exp Biol Med*. 2010;149:682684.
534. Palumbo DR, Occhiuto F, Spadaro F, Cirstoca C. El extracto de *Rhodiola rosea* protege las neuronas corticales humanas contra la muerte celular inducida por glutamato y peróxido de hidrógeno a través de la reducción de la acumulación de calcio intracelular. *Fisioterapia*. 2012;26:878883.
535. Li X, Ye X, Li X, et al. Salidroside protege contra la apoptosis inducida por MPP(+) en células PC12 al inhibir el NO vía. *Brain Res*. 2011;1382:918.
536. Shi TY, Feng SF, Xing JH, et al. Efectos neuroprotectores de la salidroside y su análogo tirosol galactósido contra Isquemia cerebral focal in vivo y neurotoxicidad inducida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in vitro. *Neurotox Res*. 2012;21:358367.
537. Zeng KW, Zhang T, Fu H, Liu GX, Wang XM. La esquisandrina B ejerce una actividad antineuroinflamatoria al inhibir la vía de señalización MyD88/IKK/ NF- $\kappa$ B dependiente del receptor tipo Toll 4 en la microglia inducida por lipopolisacáridos. *Eur J Pharmacol*. 2012;692:29-37.
538. Zhang L, Yu H, Sun Y, et al. Efectos protectores de la salidroside sobre la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno en SH-SY5Y células de neuroblastoma humano. *Eur J Pharmacol*. 2007;564:1825.
539. Zhang L, Yu H, Zhao X, et al. Efectos neuroprotectores de la salidroside contra el estrés oxidativo inducido por beta-amiloide en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y. *Neurochem Int*. 2010;57:547-555.
540. Chen QG, Zeng YS, Qu ZQ, et al. Efectos del extracto de *Rhodiola rosea* en el nivel de 5-HT, la proliferación celular y la cantidad de neuronas en el hipocampo cerebral de ratas depresivas. *Fitomedicina*. 2009;16:830-838.
541. Mhyre AJ, Shapiro RA, Dorsa DM. El estradiol reduce la transcripción no clásica en elementos de respuesta al adenósín 3,5-monofosfato cíclico en células de glioma que expresan el receptor de estrógeno alfa. *Endocrinología*. 2006;147: 17961804.

542. Arnsten AF. Conexiones de la red cortical prefrontal: sitio clave de vulnerabilidad en el estrés y la esquizofrenia. *Int J Dev Revista de Neurología*. 2011;29:215223.
543. Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, et al. Los receptores adrenérgicos alfa2A fortalecen las redes de memoria de trabajo al inhibir Señalización del canal cAMPHCN en la corteza prefrontal. *Cell*. 2007;129:397410.
544. Arnsten AF. Vías de señalización del estrés que deterioran la estructura y la función de la corteza prefrontal. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10:410422.
545. Zhang A, Liu Z, Sheng L, Wu H. Efectos protectores de la siringina contra la lesión pulmonar aguda inducida por lipopolisacáridos en ratones. *J Surg Res*. 2017;209:252257.
546. Han SB, Yoon YD, Ahn HJ, et al. Activación de células B y macrófagos mediada por el receptor tipo Toll mediante polisacáridos aislados de cultivos celulares de *Acanthopanax senticosus*. *Int Immunopharmacol*. 2003;3:13011312.
547. Fei XJ, Zhu LL, Xia LM, Peng WB, Wang Q. *Acanthopanax senticosus* atenúa la inflamación en lipopolisacáridos. Lesión pulmonar aguda inducida al inhibir la vía NF- $\kappa$ B. *Genet Mol Res*. 2014;13:10537-10544.
548. Soo Kim H, Young Park S, Kyoung Kim E, et al. *Acanthopanax senticosus* tiene un efecto dependiente de la señalización de la hemoxygenasa-1 sobre los macrófagos estimulados por lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis*. *J Ethnopharmacol*. 2012;142: 819-828.
549. Yamazaki T, Shimosaka S, Sasaki H, Matsumura T, Tukiya T, Tokiwa T. (+)SyringaresinoldiObetaDglucósido, un compuesto fenólico de *Acanthopanax senticosus* Harms, suprime los mediadores proinflamatorios en células de sarcoma sinovial humano SW982 al inhibir las actividades de la proteína activadora 1 y/o del factor nuclear kappaB. *Toxicol In Vitro*. 2007;21:15301537.
550. Kang B, Kim CY, Hwang J, et al. El extracto de ginseng rojo regula la diferenciación de monocitos a macrófagos y Señalización inflamatoria en monocitos humanos. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28:18191828.
551. Borgonetti V, Governa P, Biagi M, Dalia P, Corsi L, Rhodiola rosea L. modula los procesos inflamatorios en una CRH Modelo de células BV2 activadas. *Fitomedicina*. 2020;68:153143.
552. Song FJ, Zeng KW, Chen JF, et al. El extracto de fructus *Schisandrae chinensis* inhibe la producción de mediadores de neuroinflamación de la microglia a través de las vías NF- $\kappa$  B y MAPK. *Chin J Integr Med*. 2019;25:131138.
553. Zhang X, Lai W, Ying X, et al. La salidroside reduce la inflamación y la lesión cerebral después de la oclusión permanente de la arteria cerebral media en ratas al regular la señalización PI3K/PKB/Nrf2/NF $\kappa$ B en lugar de la actividad del complemento C3. *Inflamación*. 2019;42:18301842.
554. Xin X, Yao D, Zhang K, et al. Efectos protectores de la rosavina sobre la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina mediante la supresión de las vías de señalización fibrótica e inflamatoria en ratones. *Biomed Pharmacother*. 2019;115:108870.
555. Hu R, Wang MQ, Ni SH, et al. La salidroside mejora la inflamación endotelial y el estrés oxidativo regulando la vía de señalización AMPK/NF $\kappa$ B/NLRP3 en HUVEC inducidas por AGE. *Eur J Pharmacol*. 2020;867:172797.
556. Maitra R, Porter MA, Huang S, Gilmour BP. Inhibición de NF $\kappa$ B por el producto natural Withaferin A en células Modelos de inflamación de la fibrosis quística. *J Inflamm (Londres)*. 2009;6:15.
557. Heynink K, LahtelaKakkonen M, Van der Veken P, Haegeman G, Vanden Berghe W. Withaferin A inhibe la activación de NF $\kappa$ B al apuntar a la cisteína 179 en IKK $\beta$ . *Biochem Pharmacol*. 2014;91:501509.
558. Heynink K, Sabbe L, Chirumamilla CS, et al. La withaferin A induce la expresión de la hemoxygenasa (HO-1) en células endoteliales a través de la activación de la vía Keap1/Nrf2. *Biochem Pharmacol*. 2016;109:48-61.
559. Luo G, Cheng BC, Zhao H, et al. Los lignanos de *Schisandra Chinensis* suprimen la producción de mediadores inflamatorios regulados por NF- $\kappa$ B, AP-1 e IRF3 en células RAW264.7 estimuladas con lipopolisacáridos. *Moléculas*. 2018;23:3319.
560. Han J, Liu L, Yu N, et al. Los polisacáridos de *Acanthopanax senticosus* mejoran la integridad intestinal al inhibir las vías de señalización TLR4/NF- $\kappa$ B en ratones expuestos a lipopolisacáridos. *Anim Sci J*. 2016;87:1011-1018.
561. Sun K, Huang R, Yan L, et al. La esquisandrina atenúa la lesión pulmonar inducida por lipopolisacáridos al regular TLR-4 y Vías de señalización Akt/FoxO1. *Front Physiol*. 2018;9:1104.
562. Zhou F, Wang M, Ju J, et al. La esquizandrina A protege contra la lesión por isquemia-reperusión cerebral al suprimir la inflamación y el estrés oxidativo y regular la vía de regulación AMPK/Nrf2. *Am J Transl Res*. 2019;11: 199209.
563. Shaukat A, Yang C, Yang Y, et al. Ginsenoside Rb 1: un nuevo agente terapéutico en la enfermedad aguda inducida por *Staphylococcus aureus*. Lesión pulmonar con especial referencia al estrés oxidativo y la apoptosis. *Microb Pathog*. 2020;143:104109.
564. Chen S, Li X, Wang Y, et al. El ginsenosido Rb1 atenúa la inflamación y el estrés oxidativo inducidos por isquemia/reperusión intestinal a través de la activación de la vía de señalización PI3K/Akt/Nrf2. *Mol Med Rep*. 2019;19: 36333641.
565. Saw CL, Yang AY, Cheng DC, et al. Farmacodinámica de los ginsenosidos: actividades antioxidantes, activación de Nrf2 y posibles efectos sinérgicos de las combinaciones. *Chem Res Toxicol*. 2012;25:15741580.
566. Chu SF, Zhang Z, Zhou X, et al. El ginsenosido Rg1 protege contra la lesión neuronal inducida por isquemia/reperusión a través de la vía miR-144/Nrf2/ARE. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40:13-25.

567. Tang H, Gao L, Mao J, et al. La salidroside protege contra la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina: activación de la señalización antioxidante Nrf2 e inhibición de las vías NF- $\kappa$ B y TGF- $\beta$ 1/Smad-2/3. *Cell Stress Chaperones*. 2016;21: 239-249.
568. Li R, Wang S, Li T, et al. La salidroside protege las neuronas dopaminérgicas al preservar la actividad del complejo I a través de DJ-1/Nrf2-vía antioxidante mediada. *Parkinsons Dis*. 2019;2019:6073496.
569. Gao J, Yu Z, Jing S, et al. Efecto protector de Anwulignan contra la lesión hepática inducida por D-galactosa mediante la activación de la vía p38 MAPK-Nrf2-HO-1 en ratones. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1859-1869.
570. Han J, Xiao Q, Lin YH, et al. Los efectos neuroprotectores del salidroside sobre la lesión por isquemia/reperfusión cerebral focal involucran la vía del factor 2 relacionado con el eritroide nuclear 2. *Neural Regen Res*. 2015;10:19891996.
571. Shan Y, Jiang B, Yu J, et al. Efecto protector de los polisacáridos de Schisandra chinensis contra el hígado inmunológico. Lesión en ratones basada en la vía de señalización Nrf2/ARE y TLR4/NF $\kappa$ B. *J Med Food*. 2019;22:885895.
572. Zhu Y, Zhang YJ, Liu WW, Shi AW, Gu N. Salidroside suprime la lesión celular de HUVEC inducida por estrés oxidativo mediante la activación de la vía de señalización Nrf2. *Molecules*. 2016;21:1033.
573. Kwon DH, Cha HJ, Choi EO, et al. La esquisandrina A suprime la inflamación inducida por lipopolisacáridos y el estrés oxidativo en macrófagos RAW 264.7 al suprimir las vías NF- $\kappa$ B, MAPK y PI3K/Akt y activar la señalización Nrf2/HO-1. *Int J Mol Med*. 2018;41:264274.
574. Palliyaguru DL, Chartoumpakis DV, Wakabayashi N, et al. La withaferina A induce protección dependiente de Nrf2 contra la lesión hepática: función de los mecanismos independientes de Keap1. *Free Radic Biol Med*. 2016;101:116128.
575. Mussard E, Cesaro A, Lespessailles E, et al. Andrographolide, un antioxidante natural: una actualización. *Antioxidantes (Basilea)*. 2019;8:571.
576. Adeoye BO, Asenuga ER, Oyagbemi AA, Omobowale TO, Adedapo AA. El efecto protector del extracto de etanol de hojas de *Andrographis paniculata* sobre la lesión renal aguda inducida por cisplatino en ratas a través de la vía de señalización nrf2/KIM-1. *Drug Res (Stuttg)*. 2018;68:2332.
577. Seo JY, Pyo E, An JP, Kim J, Sung SH, Oh WK. El andrografólido activa la vía Keap1/Nrf2/ARE/HO1 en células HT22 y suprime la activación microglial por A $\beta$ (42) a través de la respuesta inflamatoria relacionada con Nrf2. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5906189.
578. Brown GC. Regulación de la respiración mitocondrial mediante la inhibición de la citocromo c oxidasa por óxido nítrico. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1504:4657.
579. Hara MR, Cascio MB, Sawa A. GAPDH como sensor de estrés por NO. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762:502509.
580. Skirven TM, Osterman AL, Fedorczyk J, Amadio PC, eds. *Rehabilitación de la mano y la extremidad superior*. Vol 1, 6.<sup>a</sup> ed. Filadelfia, Pensilvania: Elsevier Mosby; 2011:152162.
581. EMEA/HMPC/102655/2007. Documento de reflexión sobre el concepto adaptógeno. Comité de Productos Medicinales a Base de Hierbas. *conductos*; 2008:16.
582. Punja S, Shamseer L, Olson K, Vohra S. Rhodiola rosea para la fatiga mental y física en estudiantes de enfermería: un ensayo controlado aleatorizado. *PLOS One*. 2014;9:e108416.
583. Bisson J, McAlpine JB, Friesen JB, Chen SN, Graham J, Pauli GF. ¿Pueden los bioactivos no válidos socavar los productos naturales? ¿Descubrimiento de fármacos basado en la evidencia? *J Med Chem*. 2016;59:16711690.
584. Barenboim GM, Sterlina AG, Bebykova NV, Ribokas AA, Fuks BB. Investigación de la farmacocinética y el mecanismo de acción de los glicósidos de *Eleutherococcus*. VIII. Investigación de la activación de las células asesinas naturales por el extracto de *Eleutherococcus*. *Khim Farm Zh*. 1986;20:914 917.
585. Bezdetko GN, German AV, Shevchenko VP, et al. Estudio de la farmacocinética y el mecanismo de acción de los glicósidos de *Eleutherococcus*. I. Incorporación de tritio en los eleuterósidos B, cinética de su acumulación y excreción del cuerpo del animal. *Khim Farm Z*. 1981;15:2833.
586. German AV, Bezdetko GN, Mitrokhin YI, Chivkov GN, Shevchenko VP, Barenboim GM, Dardymov. Estudio de la farmacocinética y el mecanismo de los glicósidos de *Eleutherococcus*. II. Distribución de eleuterósido en órganos y fracción subcelular. *Khim Farm Zh*. 1982;16:2630.
587. Feng SI, Hu FD, Zhao JX, Liu X, Li Y. Determinación de eleuterósido E y eleuterósido B en plasma y tejido de rata mediante cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando extracción en fase sólida y detección mediante matriz de fotodiodos. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006;62:315320.
588. Ma B, Zhang Q, Liu Y, et al. Determinación simultánea de eleuterósido B y eleuterósido E en plasma de rata mediante cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas de ionización por electrospray y su aplicación en un estudio farmacocinético. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013;917918:8492.
589. Li Q, Jia Y, Sun LX, et al. Determinación cromatográfica líquida de alto rendimiento de isofraxidina en plasma de rata. *Cromatografía*. 2006;63:249253.
590. Wang Z, You L, Cheng Y, et al. Investigación de la farmacocinética, la distribución tisular y la excreción de la esquisandrina B en ratas por HPLCMS/MS. *Biomed Chromatogr*. 2018;32:2.

591. Panossian A, Hovhannisyán A, Mamikonyán G, et al. Farmacocinética y biodisponibilidad oral de andrografólido de *Andrographis paniculata* en combinación fija Kan Jang en ratas y humanos. *Fitomedicina*. 2000;7:351364.
592. Bera R, Ahmed SM, Sarkar L, Sen T, Karmakar S. Análisis farmacocinético y distribución tisular de andro-grapholide en ratas mediante un método LC-MS/MS validado. *Pharm Biol*. 2014;52:321329.
593. Feng L, Wang L, Hu C, Jiang X. Farmacocinética, metabolismo de distribución tisular y excreción del ginsenosídeo Rg 1 en ratas. *Arch Pharmacol Res*. 2010;33:19751984.
594. Hao M, Wang W, Zhao Y, Zhang R, Wang H. Farmacocinética y distribución tisular del 25-hidroxiptopanaxadiol, un compuesto anticancerígeno aislado de *Panax ginseng*, en ratones atímicos portadores de xenoinjertos de tumores pancreáticos humanos. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;35:109 113.
595. Kim DH. Farmacocinética de las saponinas del ginseng mediada por la microbiota intestinal. *J Ginseng Res*. 2018;42:255263.
596. Won HJ, Kim HI, Park T, et al. Comportamiento farmacocinético no clínico de los ginsenosídeos. *J Ginseng Res*. 2019;43: 354360.
597. Panossian A, Hovhannisyán A, Abrahamyan H, Wikman G. Farmacocinética de los componentes activos del extracto de *Rhodiola rosea* SHR5. En: Gupta VK, ed. *Productos naturales bioactivos integrales*. Vol. 2: Eficacia, seguridad y evaluación clínica I. Houston: Studium Press; 2010:307329.
598. Panossian A, Hovhannisyán A, Abrahamyan H, Gabrielyan E, Wikman G. Estudio farmacocinético y farmacodinámico de la interacción del extracto de *Rhodiola rosea* SHR-5 con warfarina y teofilina en ratas. *Phytother Res*. 2008;23: 351357.
599. Zhang Y, Li L, Lin L, et al. Farmacocinética, distribución tisular y excreción de salidrosidea en ratas. *Planta Med*. 2013;79:14291433.
600. Zhang M, Hu Z, Fang B, Bao X, Xiang Z, Wang H. Estudio farmacocinético de rosavina en plasma de rata con ultra Rendimiento de la LCMS/MS después de la administración intravenosa y por sonda. *Bioanálisis*. 2019;11:837845.
601. Yu S, Liu L, Wen T, et al. Desarrollo y validación de un método de espectrometría de masas por ionización por electrospray/cromatografía líquida para la determinación de salidrosidea en plasma de rata: aplicación al estudio farmacocinético. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;861:1015.
602. Guo N, Zhu M, Han X, Sui D, Wang Y, Yang Q. El metabolismo de salidrosidea a su aglicona p-tirosol en ratas después de la administración de salidrosidea. *PLOS One*. 2014;9:e103648.
603. Sun H, Lv H, Zhang Y, Wang X, Bi K, Cao H. Farmacocinética de la isofraxidina en plasma de rata después de la administración oral del extracto de *Acanthopanax senticosus* mediante HPLC con método de extracción en fase sólida. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2007;55:12911295.
604. Sun Y, Xue J, Li B, et al. Cuantificación simultánea de saponinas triterpenoides en plasma de rata mediante UHPLCMS/MS y su aplicación a un estudio farmacocinético después de la administración oral de saponina total de hojas de *Aralia elata*. *J Sep Sci*. 2016;39:43604368.
605. Wang W, Wang GJ, Xie HT, et al. Determinación de ginsenosídeo Rd en plasma canino mediante cromatografía líquidaespectrometría de masas después de extracción en fase sólida y su aplicación en estudios farmacocinéticos caninos. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007;852:814.
606. Kosman VM, Karlina MV, Pozharitskaya ON, et al. Farmacocinética de lignanos de *Schisandra chinensis*. *Rev Clin Farmacoterapia Farmacéutica Pharmacol*. 2015;13:321.
607. Wang Z, Wu Q, Meng Y, et al. Determinación y estudio farmacocinético de dos saponinas triterpenoides en plasma de rata después de la administración oral del extracto de hojas de *Aralia elata* mediante UHPLCESIMS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2015;985:164171.
608. Wang Z, Wu Q, Meng Y, et al. Determinación y estudio farmacocinético de dos saponinas triterpenoides en plasma de rata después de la administración oral del extracto de hojas de *Aralia elata* mediante UHPLCESIMS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2015;985:164171.
609. Lin W, Ma J, Yu S. Farmacocinética de aralósido X en ratas y distribución tisular en ratones mediante UPLCMS/MS. *Farmacia Americana J*. 2019;38:15051509.
610. Guo DY, Zhai BT, Lv Y, et al. Distribución tisular de aralósido A en ratas. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017;42: 40024006.
611. Pan W, Xue B, Yang C, et al. Caracteres biofarmacéuticos y estrategias para mejorar la biodisponibilidad de los ginsenosídeos. *Fitoterapia*. 2018;129:272282.
612. Zhou SS, Xu J, Zhu H, et al. Mecanismos implicados en la microbiota intestinal para mejorar la exposición sistémica a los ginsenosídeos mediante la coexistencia de polisacáridos en la decocción de ginseng. *Sci Rep*. 2016;6:22474.
613. Xue P, Yao Y, Yang XS, Feng J, Ren GX. Efecto antimicrobiano mejorado del extracto de ginseng mediante transformación por calor. *J Ginseng Res*. 2017;41:180187.
614. Shen H, Leung WI, Ruan JQ, et al. Biotransformación del ginsenosídeo Rb1 a través de la vía del gypenosídeo por el intestino humano. bacterias. *Chin Med*. 2013;8:22.
615. Quan K, Liu Q, Wan JY, et al. Preparación rápida de ginsenosídeos raros mediante transformación ácida y su estructura. Relaciones de actividad contra células cancerosas. *Sci Rep*. 2015;5:8598.

616. Yu S, Zhou X, Li F, et al. Transformación microbiana de los ginsenósidos Rb1, Re y Rg1 y su contribución a la Actividad antiinflamatoria mejorada del ginseng. *Sci Rep.* 2017;7:138.
617. Zhang Y, Lin L, Liu GY, Liu JX, Li T. Farmacocinética y distribución cerebral de ginsenósidos después de la administración de Sailuotong. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2014;39:316321.
618. Liu H, Yang J, Du F, et al. Absorción y disposición de ginsenósidos después de la administración oral de *Panax notoginseng* extracto a ratas. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:22902298.
619. Chi H, Ji GE. Transformación de los ginsenósidos Rb1 y Re de *Panax ginseng* por microorganismos alimentarios. *Biotechnol Lett.* 2005;27:765771.
620. Chi H, Kim DH, Ji GE. Transformación de los ginsenósidos Rb2 y Rc de *Panax ginseng* por microorganismos alimentarios. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:21022105.
621. Kim DH. Farmacocinética de las saponinas del ginseng mediada por la microbiota intestinal. *J Ginseng Res.* 2018;42:255263.
622. Akao T, Kida H, Kanaoka M, Hattori M, Kobashi K. La hidrólisis bacteriana intestinal es necesaria para la aparición del compuesto K en el plasma de ratas después de la administración oral de ginsenósido Rb1 de *Panax ginseng*. *J Pharm Pharmacol.* 1998;50:11551160.
623. Hasegawa H, Uchiyama M. Eficacia antimetastásica del ginsenósido Rb1 administrado por vía oral en función del potencial de hidrólisis bacteriana intestinal y la importancia del tratamiento con un metabolito bacteriano activo. *Planta Med.* 1998;64:696700.
624. Mariage PA, Hovhannisyan A, Panossian AG. Eficacia de la preparación a base de hierbas HRG80 de *Panax ginseng meyer* para prevenir y mitigar el deterioro de las funciones cognitivas inducido por el estrés en sujetos sanos: un ensayo piloto, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13:57.
625. Dimpfel W, Schombert L, Panossian AG. Las preparaciones de *Panax ginseng* mejoran la potenciación a largo plazo en cortes de hipocampo de rata mediante transmisión mediada por receptores glutamatergicos de NMDA y kainato. *J Altern Complement Integ Med.* 2020;6:106.
626. Thu OKF, Spigset O, Hellum B. Inhibición no competitiva del CYP2C9 humano in vitro mediante un producto comercial de *Rhodiola rosea*. *Pharmacol Res Perspect.* 2017;5:e00324.
627. Thu OK, Nilsen OG, Hellum B. Inhibición in vitro de las actividades del citocromo P450 y cuantificación de los componentes en una selección de productos comerciales de *Rhodiola rosea*. *Pharm Biol.* 2016;54:32493256.
628. Thu OK, Spigset O, Nilsen OG, Hellum B. Efecto de la *Rhodiola rosea* comercial sobre la actividad de la enzima CYP en humanos. *Eur Revista de Farmacia y Cirugía.* 2016;72:295300.

## BIOGRAFÍAS DE LOS AUTORES

Alexander Panossian, Ph.D., Dr.Sc, es el fundador de Phytomed AB en Suecia y director de investigación y Desarrollo de Europharma USA Inc. desde 2016. Tiene múltiples títulos avanzados en química bioorgánica. y química de compuestos naturales y fisiológicamente activos. Completó su doctorado en química orgánica. Química en la Universidad Estatal de Ereván en Armenia en 1971 y obtuvo sus títulos científicos en Moscú. Instituto de Química Bioorgánica en 1975 y Instituto de Tecnología Química Fina de Moscú en 1986. Dr. Panossian fue nombrado profesor titular de química bioorgánica y química de los organismos naturales y fisiológicos. compuestos activos en la Federación Rusa, y más tarde se desempeñó como Director del Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la Agencia de Medicamentos de la República de Armenia (1993-2003). En 2003, se mudó a Suecia para Actúa como jefe de investigación y desarrollo en el Instituto Herbal Sueco. Tiene el honor de participar como Científico invitado en el laboratorio del Premio Nobel Bengt Samuelsson en el Instituto Karolinska de Estocolmo (1982-1983), en la Universidad de Múnich (1993-1995) y en el King College de Londres, 1996. Fue editor jefe de *Phytomedicine*, *International Journal of Phytopharmacology and Phytotherapy* (Elsevier, Alemania) desde 2014 a 2017. Ha sido autor o coautor de alrededor de 200 artículos en revistas arbitradas. Su investigación principal El interés se centra en los adaptógenos vegetales, compuestos antiestrés que intervienen en la regulación de sistema neuroendocrino e inmune.

El profesor Dr. Prof. hc mult. Thomas Efferth es director del Departamento de Biología Farmacéutica del Instituto de Farmacia y Bioquímica, Universidad Johannes Gutenberg, Maguncia, Alemania. Es biólogo de formación. (Universidad Técnica de Darmstadt, Alemania). Realizó su tesis doctoral en la Universidad Alemana del Cáncer. Centro de Investigación (DKFZ), Heidelberg, Alemania (1990). El Dr. Efferth recibió el Premio Ludolf-Krehl de la

Asociación Alemana del Suroeste de Medicina (1991), el Premio WillmarSchwabe de la Sociedad Alemana de Investigación de Plantas Medicinales (2006), la medalla ciudadana de la Ciudad de Heidelberg, Alemania (2008), el Premio CESAR de Oncología Traslacional (2011), el Premio SCENTEdDrop sobre hierbas medicinales y fragrantas (2015) y el Premio Internacional Qihuang de la Asociación China de Medicina China (2017). Desde 2018, es

Miembro de pleno derecho de la Academia Mundial de Ciencias. Dirigió un grupo de investigación de Biología Farmacéutica en la DKFZ (2005-2009) y fue profesor adjunto (apl.) en la Universidad de Heidelberg (2007-2009). En 2009, asumió la cátedra de Biología Farmacéutica (cátedra titular) en la Universidad Johannes Gutenberg,

Maguncia. Además, es profesor honorario en la Universidad Forestal del Nordeste, Harbin, y en la Universidad Médica China de Zhejiang, Hangzhou, China. Es profesor visitante en la Universidad de Medicina de Zhejiang. Ciencia y Tecnología, Hangzhou, China y profesor adjunto honorario de la Universidad China Hong Kong.

Alexander Shikov, Ph.D., Dr. pharm.Sci., es profesor del Departamento de Formulaciones Farmacéuticas en Universidad Estatal Químico-Farmacéutica de San Petersburgo desde 2016. Completó su doctorado en la Universidad de San Petersburgo. Academia Estatal Química Farmacéutica de San Petersburgo en 1995 y obtuvo su título de Dr. en Ciencias Farmacéuticas.

El Dr. Shikov comenzó su carrera en la Academia Estatal Química Farmacéutica de San Petersburgo en 2006.

Academia Estatal Química Farmacéutica de San Petersburgo en 1992 como profesor asistente en el departamento de Tecnología de medicamentos y fitopreparados. Se convirtió en director general adjunto de ciencia en la Centro Interregional "Adaptogen", San Petersburgo, Rusia en 1998, subdirector general en San Petersburgo, Rusia.

Instituto de Farmacia de San Petersburgo en 2008 y fue ascendido a Profesor del Departamento de Farmacología.

de la Universidad Médica Estatal del Noroeste que lleva el nombre de Il Mechnikov, San Petersburgo, Rusia, en septiembre de 2009.

se desempeñó como editor asociado del Journal of Ethnopharmacology (Elsevier BV, Países Bajos) desde 2015, editor asociado

editor de Frontiers in Pharmacology Ethnopharmacology (Frontiers Media SA) desde 2018, y como miembro de

Consejo editorial Phytomedicine, Revista Internacional de Fitofarmacología y Fitoterapia (desde 2009), China

Medicina Herbal (desde 2013), Revista China de Medicina Natural (desde 2013), Synergy (desde 2013) y World

Revista de Medicina Tradicional China (desde 2014). Es autor y coautor de unos 200 artículos en

Revistas arbitradas rusas e internacionales. Su principal interés de investigación se centra en los adaptógenos vegetales,

Estandarización de productos naturales (herbales y marinos), farmacocinética de compuestos naturales y

Enfoques para mejorar la biodisponibilidad de moléculas naturales.

Olga Pozharitskaya, Ph.D.(pharm), es científica senior en el Instituto de Biología Marina de Murmansk, Centro Científico Kola de la Academia Rusa de Ciencias desde 2020. Completó su doctorado en la Academia Estatal Química Farmacéutica de San Petersburgo en 1998. La Dra. Pozharitskaya comenzó su carrera en la Academia Estatal de Química Farmacéutica de San Petersburgo.

En 1989 se incorporó a la Academia Estatal Químico-Farmacéutica de San Petersburgo como científica del departamento de tecnología de medicamentos y fitopreparaciones. En 2002 se convirtió en jefa del departamento de nuevas tecnologías del Centro Interregional

"Adaptogen", San Petersburgo, Rusia, y en 2008 fue directora general adjunta de estandarización y nuevas tecnologías del Instituto de

Farmacia de San Petersburgo. Es autora o coautora de unos 180 artículos en revistas arbitradas rusas e internacionales. Su principal interés

de investigación se centra en la investigación de productos naturales, adaptógenos vegetales, química y farmacología de organismos

marinos y algas marinas, farmacocinética de compuestos naturales y mejora de la biodisponibilidad de compuestos naturales.

moléculas.

El Dr. Kenny Kuchta, FLS, es profesor honorario del Instituto de Medicina Tradicional China y Medicina Natural de Zhejiang.

Medicina, Hangzhou, China. Actualmente está estableciendo una investigación especial sobre medicina del Lejano Oriente en

Universidad de Göttingen, Alemania. Obtuvo su doctorado en 2012 en la Cátedra de Biología Farmacéutica de la

Se especializó en farmacognosia en la Universidad de Leipzig. Se convirtió en profesor universitario (Koushi) y miembro del cuerpo docente.

Miembro de la Universidad Sanyo Gakuen, Okayama, Japón en 2012, con un enfoque de investigación en drogas del este de Asia.

Kampo Medicine como presidente del Centro de Enseñanza e Investigación de Medicina Complementaria y Alternativa, que posteriormente se reestructuró como cátedra de Investigación en Química de Productos Naturales en 2014. Por su Por sus investigaciones en este campo, recibió el Premio Egon Stahl 2014 de la Sociedad para la Investigación de Plantas Medicinales y Productos Naturales (GA). De 2015 a 2017, se desempeñó como profesor visitante en el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud (NIHS), División de Farmacognosia, Fitoquímica y Narcóticos, financiado por la Sociedad Japonesa para la Promoción de la Ciencia (JSPS) del Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología de Japón como Investigador especializado en fitoquímica e implicaciones regulatorias para la internacionalización de Kampo Medicina tradicional y la aplicación de la fitoterapia occidental en Japón. Además, se desempeña como asesor del "Consortio de Industrialización de Kampo", fundado, entre otros, por las prefecturas japonesas de Kanagawa, Toyama y Nara, así como el Instituto de Investigación Mitsubishi. Es coautor de unos 40 artículos en revistas arbitradas y de varias contribuciones a libros, por ejemplo, la 13.ª edición del "Lehrbuch Phytotherapie".

El profesor Pulok K. Mukherjee trabaja como director del Instituto de Recursos Biológicos y Desarrollo Sostenible. Departamento de Desarrollo de Biotecnología (IBSD-DBT), Ministerio de Ciencia y Tecnología, Gobierno de la India Imphal, Manipur, India. Anteriormente fue director de la Escuela de Estudios de Productos Naturales de la Universidad de Jadavpur. Calcuta, India. Sus trabajos académicos y de investigación se centran en el descubrimiento de fármacos inspirados en la medicina tradicional. Plantas medicinales indias para que estén disponibles desde la granja hasta la farmacia. Tiene en su haber más de 200 Publicaciones en revistas de impacto revisadas por pares, varias patentes. El profesor Mukherjee ha escrito y editado cinco libros. y 18 capítulos de libros. Sus publicaciones de investigación tienen un Factor de Impacto acumulado de 241; Índice h-60, i10-índice—252; que ha sido citado más de 18.755 veces. El Dr. Mukherjee es miembro de la Royal Society of Química (FRSC), miembro de la Academia Nacional de Ciencias de la India (FNASc) y ha sido galardonado con numerosos premios. Laureados por el Gobierno de la India y del extranjero; por nombrar algunos: galardonado con el prestigioso Premio Académico de la Commonwealth Beca de personal de la Asociación de Universidades de la Commonwealth [ACU], Reino Unido; beca de innovación TATA, por Departamento de Biotecnología, Gobierno de la India; Premio al Servicio Destacado de la Asociación de Información sobre Medicamentos [DIA], EE. UU.; Premio a la carrera docente para jóvenes del Consejo de Educación Técnica de toda la India (AICTE), Gobierno de India; Mejor científico farmacéutico del año, de la Asociación de profesores de farmacia de la India (APTI); Premio IASTAM por contribuciones al desarrollo de productos farmacéuticos ayurvédicos y herbarios por parte de la India Asociación para el Estudio de la Medicina Tradicional Asiática (IASTAM) y muchos otros.

Subhadip Banerjee es investigador principal en la Escuela de Estudios de Productos Naturales de la Universidad de Jadavpur, donde está realizando su investigación doctoral con el Prof. Pulok K. Mukherjee, director del IBSDDBT desde 2016, después de graduarse de la misma universidad con una especialización en Farmacia Ayurveda. Obtuvo su maestría en Farmacia.

(Ayurveda) en farmacología en el año 2015. Su trabajo se centra en establecer enfoques integrados para el desarrollo de fármacos a partir de la medicina tradicional india para comprender la sinergia basada en la farmacología de redes y la metabólica. Su trabajo en el descubrimiento de fármacos inspirados en la medicina tradicional basado en enfoques de biología de sistemas se centra en el desarrollo de recursos naturales como adaptógenos, agentes hipolipidémicos e inmunomoduladores para una atención sanitaria segura.

Michael Heinrich es profesor de Etnofarmacología e Investigación de Plantas Medicinales (Farmacognosia) y Fue hasta hace poco el jefe del grupo de investigación "Biodiversidad y Medicinas" en la Escuela de Ciencias de la UCL. Farmacia. Actualmente se desempeña como copresidente del Comité de Ética de Investigación de la UCL (con el Dr. L. Ang, Instituto de Educación). La investigación del grupo se basa en una perspectiva transdisciplinaria que integra enfoques de la Ciencias biomédicas y sociales con el objetivo general de abordar las cambiantes necesidades de salud global. Áreas clave De interés incluyen la prevención y el tratamiento temprano de la diabetes/síndrome metabólico y el cáncer. Quimiopreención basada en el uso de medicinas tradicionales así como cadenas de valor de medicamentos (herbales) productos. La investigación integra enfoques metodológicos de la etnofarmacología, la investigación de productos naturales



investigación, investigación en salud pública y antropología. Es editor jefe especializado de *Frontiers in Pharmacology* (Etnofarmacología) y editor de revisiones del *Journal of Ethnopharmacology*, así como editor asociado de la *Revista de Farmacia y Farmacología*, entre otras funciones.

Wanying Wu es profesor y supervisor de doctorado en el Instituto de Materia Médica de Shanghai, China.

Academia de Ciencias de China. Recibió su doctorado de la Universidad de Medicina China de Beijing y

Terminó su beca postdoctoral en la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Pekín. Después de eso, la Dra.

Wu se unió al Instituto de Materia Médica de Shanghai y luego fue ascendido a profesor asociado y

Profesora. Actualmente es miembro del comité de la 11ª Comisión de la Farmacopea China y miembro de las Naciones Unidas.

Compendio de medicamentos a base de hierbas de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP): Panel de expertos de Asia Oriental, director y secretario

General del Comité de Especialidades de Medicina Tradicional China (MTC) Análisis Farmacéutico de la Organización Mundial de la Salud

Federación de Sociedades de Medicina China, editor de la revista *SCI Phytomedicine* y la edición en inglés de

*Medicina herbal china*. Como principal intérprete, estableció 32 normas de medicina tradicional china que fueron aceptadas por

USP o Farmacopea Europea. Otro logro importante es que desarrolló una innovadora medicina tradicional china.

receta denominada "Dan Qi Tong Mai Tablet" que había sido aprobada por la CFDA para un ensayo clínico en 2009 en

China. Sus intereses de investigación se centran principalmente en el análisis sistemático de sistemas complejos de medicina tradicional china mediante la exploración de la

Mecanismos de la farmacología de la medicina tradicional china y sus ingredientes bioactivos, estableciendo estándares modernos de calidad de la medicina tradicional china

controlar y promover el descubrimiento de fármacos a partir de la medicina tradicional china.

El Dr. Dean Guo se desempeña como director del Centro de Investigación de Medicina Tradicional China de Shanghai, así como del Instituto Nacional de Ingeniería.

Laboratorio de Tecnologías de Normalización de la Medicina Tradicional China, que se centró en el desarrollo de nuevas tecnologías para el análisis

químico de la Medicina Tradicional China y la elaboración de normas internacionales de calidad de la Medicina Tradicional China en el Instituto de

Materia Médica de Shanghai, Academia China de Ciencias. Recibió su doctorado en Farmacognosia en la Universidad Médica de Pekín en 1990 y

realizó su investigación postdoctoral en la Universidad Tecnológica de Texas (1993-1996). Se ha desempeñado como presidente del Comité de

Expertos en Medicina Natural de la Comisión de la Farmacopea China desde el año 2000, miembro experto del Comité de Expertos en Medicina

Botánica y Herbal de la Farmacopea de los Estados Unidos (2008-presente) y miembro experto del Grupo de Trabajo de Medicina Tradicional China

de la Farmacopea Europea, EDQM (2014-presente).

También es editor en jefe, editor asociado o miembro del consejo editorial de 18 revistas internacionales. Hasta la fecha, ha publicado 470 artículos

citados en revistas del SCI con más de 10.000 citas. Recibió varios premios nacionales e internacionales de renombre, entre ellos el Premio Nacional

de Ciencias Naturales y el Premio al Progreso en Ciencia y Tecnología, el Premio Norman Farnsworth del Consejo Botánico Americano, el Premio

Varo Tyler de la Sociedad Estadounidense de Farmacognosia, el Premio Internacional Cheung An Tak por Contribución Destacada a la Medicina

China, el Premio Nacional a la Innovación y Competencia, el Premio de la Fundación Ho Leung Ho Lee, China

Premio a la Innovación Estándar, etc. Su principal foco de investigación es el análisis fitoquímico integral y la elaboración de estándares de calidad

de medicamentos a base de hierbas, principalmente medicamentos tradicionales chinos.

El profesor emérito Dr. Dr. h.c.m. Hildebert Wagner es uno de los científicos más destacados en el campo de la

fitofarmacología. Dirigió el Instituto de Biología Farmacéutica de la Universidad LudwigMaximilian de Múnich.

Alemania desde 1965 y durante más de 25 años. Su extraordinaria actividad académica e investigación le han valido

le valió reconocimiento mundial. Múltiples premios y distinciones, incluida la Medalla de Oro Egon Stahl y, honorario

El profesor Wagner ha recibido varios doctorados a lo largo de su dilatada carrera investigadora y académica.

También ha sido Profesor Visitante Distinguido (Columbus, OH, EE. UU.), Decano de la Facultad de Química/Farmacología

(Múnich), Miembro de la Academia Húngara de Ciencias, Doctor honoris causa de la Universidad de Budapest

y Debrecen (Hungría), Dijon (Francia), Helsinki y Iac. Es miembro del Consejo Editorial y Asesor de

varias revistas en el campo de la investigación de productos naturales, incluidas *Phytochemistry*, *Journal of Ethnopharma-*

En junio de 1994, el profesor Wagner y el profesor Norman Farnsworth publicaron un artículo en el que se detallan los resultados de la investigación.

se convirtieron en editores de la revista recién creada *Phytomedicine*, *International Journal of Phytotherapy* y

Fitofarmacognosia. Fue redactor jefe de la revista durante 18 años. Ha publicado más de 950 (!)

Artículos originales, 40 artículos de revisión y varios manuales. Abarca una amplia gama de áreas de investigación en farmacognosia, desde el análisis fitoquímico de numerosas plantas y sus metabolitos secundarios (por ejemplo, alcaloides, glucósidos cardíacos, flavonoides y lignanos) hasta estudios farmacológicos de varios compuestos naturales.

en bioensayos, estudios clínicos en animales y humanos, principalmente asociados con respuestas de defensa, sistemas inmunes, y adaptación al estrés. Sus atlas de TLC y HPLC son enciclopedias únicas de análisis de plantas utilizadas en la

industria para el control de calidad de sustancias y preparados a base de hierbas. Sus intereses de investigación son principalmente relacionado con la química, pruebas de calidad y farmacología de las plantas medicinales de la Medicina Tradicional China,

Efectos sinérgicos de las combinaciones de fármacos a base de hierbas para la terapia multiobjetivo, biotecnología genómica y proteómica para la evaluación de los efectos sinérgicos de las combinaciones de fármacos y adaptógenos.

Cómo citar este artículo: Panossian AG, Efferth T, Shikov AN, et al. Evolución del concepto adaptogénico

Del uso tradicional a los sistemas médicos: farmacología de las enfermedades relacionadas con el estrés y el envejecimiento. *Med Res Rev.*

2021;41:630–703. <https://doi.org/10.1002/med.21743>