



Introducción

A la *Withania somnifera* también se la conoce como ashwagandha o ginseng indio. En el ayurveda, a esta hierba se la considera como hierba "rasayana", que en sánscrito significa "camino de la esencia". Las hierbas rasayana, según el ayurveda, prolongan la vida y proporcionan un equilibrio natural al cuerpo.

Ashwagandha significa literalmente "olor a caballo", lo que hace referencia, por un lado, al fuerte olor de la hierba y, por otro, a la creencia de que el uso de la hierba proporciona una fuerza y una vitalidad comparables a las de un caballo. El nombre de la especie somnifera significa "soporífero" en latín. Los efectos y las aplicaciones de la ashwagandha son comparables a los del ginseng, por lo que la ashwagandha también recibe el nombre de ginseng indio.

La ashwagandha se encuentra en África, el Mediterráneo y el sur de Asia, y se ha usado a lo largo de la historia. La planta contiene interesantes principios activos con una amplia gama de aplicaciones. Se han investigado muchas aplicaciones de la planta entera, los extractos y los componentes aislados en investigaciones científicas.

La ashwagandha se utiliza principalmente como adaptógeno. Los adaptógenos promueven la homeostasis y estabilizan los procesos fisiológicos, aumentando la resistencia mental y física en situaciones de estrés. La ashwagandha es el adaptógeno ideal y cumple los cuatro criterios principales de los adaptógenos: reduce los daños causados por el estrés, es segura incluso en dosis elevadas, no causa adicción ni síntomas de abstinencia y no afecta a

las funciones corporales normales más de lo necesario.

La ashwagandha se utiliza como adaptógeno para aumentar la resistencia al estrés y favorecer el sueño. Terapéuticamente puede ser empleado contra la fatiga, el insomnio, los problemas de memoria, la ansiedad, el estrés y el dolor. Además, puede utilizarse para la artrosis, la artritis reumatoide y la diabetes. La ashwagandha también puede utilizarse para mejorar la función cognitiva y el sistema inmunitario y, además, tiene un efecto afrodisíaco.

Mecanismo de acción y función

La raíz, las hojas y las bayas de la ashwagandha contienen alcaloides (como la ashwagandhina), lactonas esteroideas (como los withanólidos, las withaferinas) y saponinas (como los sitoindosidos) como principales sustancias activas [1, 2]. Las raíces son especialmente una rica fuente de withanólidos y se utilizan de forma preventiva y terapéutica, a menudo como parte de un complejo (de hierbas).

La ashwagandha contiene muchos compuestos antioxidantes. In vitro, la ashwagandha es eficaz contra la peroxidación de los ácidos grasos y los radicales superóxido, entre otros [3, 4]. La capacidad antioxidante de la ashwagandha es la base de muchos de los efectos beneficiosos que tiene la planta para la salud.

Funcionamiento en el cerebro

La Ashwagandha es un agente mimético del GABA [5]. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central (SNC). El extracto de ashwagandha estimula los receptores GABA-A y GABA-A? [6, 7], lo que le confiere un efecto calmante sobre el SNC.

Los withanólidos 4 y 5 tienen un efecto inhibitor sobre la acetilcolinesterasa (AChE), la enzima que degrada la acetilcolina. De esta forma, contrarrestan la degradación de la acetilcolina [8, 9]. Además, la ashwagandha inhibe la expresión del gen AChE y estimula la expresión del gen y la actividad de la colina acetiltransferasa (ChAT), la enzima que produce acetilcolina [10]. La acetilcolina es un importante neurotransmisor que las neuronas

motoras del sistema nervioso liberan para activar los músculos. Asimismo, es el principal neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático, la parte del sistema nervioso que proporciona descanso y recuperación al organismo. En el cerebro, la acetilcolina desempeña un papel importante en la excitación, la atención, la memoria y la motivación, entre otras cosas.

La ashwagandha también influye sobre los niveles de serotonina y dopamina, y aumenta la concentración de serotonina en el hipocampo. Este aumento se produce debido a la combinación de la inhibición de la liberación de corticosterona y la estimulación de la actividad ChAT, que aumenta la producción de acetilcolina [11].

La ashwagandha tiene un efecto beneficioso sobre el metabolismo de la dopamina. De hecho, como antioxidante, protege las neuronas dopaminérgicas y, por tanto, favorece el mantenimiento de las concentraciones de dopamina [12]. Es más, la ashwagandha previene el deterioro de la concentración de tirosina hidroxilasa (TH), la enzima responsable de la producción de dopamina [13]. La concentración de TH puede deteriorarse con ciertas condiciones o estrés.

La ashwagandha afecta al sistema opioide; es un agonista del receptor μ -opioide. Los receptores opioides desempeñan un papel importante en la percepción del dolor [14].

El withanólido A inhibe la expresión genética de una enzima responsable de la escisión de la proteína precursora amiloide (APP, por sus siglas en inglés) en fragmentos de amiloide- β . La aglutinación de los fragmentos de amiloide- β provoca neurotoxicidad y forma parte del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. La ashwagandha también estimula la expresión de una enzima que convierte el APP en el APPa no tóxico y de una enzima que degrada los fragmentos de amiloide- β [15].

Los estudios in vitro y en animales muestran que los withanólidos y los withanósidos aumentan la densidad sináptica incluso después del daño causado por los fragmentos de amiloide- β [16]. La mejora de la densidad sináptica proporciona una mejora de las funciones neurológicas.

Los extractos de ashwagandha aumentan la expresión genética de la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja

densidad (LRP1, por sus siglas en inglés) en el hígado y los niveles séricos de LRP1. La LRP1 favorece la salida de fragmentos de amiloide- β del cerebro permitiendo que los fragmentos sean descompuestos en el hígado a través de la circulación periférica [17].

Efecto inmunomodulador

La ashwagandha influye en la respuesta inmunitaria y modula la producción de citoquinas [18-21]. Por ejemplo, al afectar a las vías de señalización, la ashwagandha tiene un efecto inhibitorio sobre los factores de transcripción inflamatorios NF- κ B y PPAR γ al inhibir la vía de señalización Akt [22].

Además, la ashwagandha estimula la proliferación de las células inmunitarias [20, 23] y estimula la actividad de los macrófagos [24]. La estimulación de la actividad de los macrófagos va acompañada de un efecto estimulador del óxido nítrico sintasa (ONS) en los macrófagos por parte de la ashwagandha. La ONS produce óxido nítrico (ON), que es una importante molécula de defensa contra los patógenos [25].

Función hormonal

Dado que el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (eje HPG) también es estimulado por el GABA y la unión del GABA al receptor GABA-A, la ashwagandha es capaz de activar y regular este eje HPG. El eje HPG proporciona el control neuroendocrinológico de nuestros órganos reproductores. La ashwagandha regula la acción del eje HPG estimulando las neuronas que producen la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) [26], regulando así las concentraciones de LH y FSH y mejorando el equilibrio de la testosterona en los testículos [27]. La ashwagandha también contiene precursores hormonales que tienen un efecto hormonal en casos de deficiencia [2, 28].

Producción, suministro y fuentes de ashwagandha

La ashwagandha es una pequeña planta que se encuentra principalmente en África, India, Oriente Medio y la región mediterránea. La planta tiene pequeñas flores amarillo-verdosas y

frutos rojos. La raíz contiene la mayor concentración de componentes terapéuticos interesantes y, por tanto, es la más utilizada, aunque las hojas, las semillas y las bayas también son útiles.

Metabolismo

Los withanólidos son rápidamente absorbidos por el cuerpo. Un estudio con ratones muestra que las concentraciones plasmáticas de withaferina A y withanólida A alcanzan su máximo 20 minutos después de la ingesta oral. La semivida es de 1 hora [29].

Además de la absorción regular de los componentes activos, el microbioma también juega un papel importante en la absorción y activación de los componentes de la ashwagandha. Los withanósidos glicosilados son desglucosilados por el microbioma y luego absorbidos. La desglucosilación es importante para la eficacia de estos withanósidos [16, 30].

Necesidades y carencias

En el caso de la ashwagandha no existe ninguna necesidad ni carencia estándar.

Suplementación

I.

La raíz, las hojas y las bayas son fuentes ricas en sustancias activas [1]. La mayoría de los estudios científicos utilizan la raíz, la cual se seca y se muele hasta convertirla en polvo o, en cambio, se utiliza un extracto.

El extracto estandarizado es el más adecuado porque es más estable desde el punto de vista terapéutico. Debido a la estandarización, siempre se dosifica una cantidad igual de los componentes activos. En la mayoría de los casos, el extracto de ashwagandha está estandarizado en withanólidos [17, 28, 31-33]. La

raíz seca de ashwagandha contiene entre 0,001 y 0,5 % de withanólidos [34]. Los extractos de ashwagandha disponibles en el mercado suelen estar estandarizados en un 2,5-5 % de withanólidos.

Aplicaciones

La aplicación más conocida de la ashwagandha es como adaptógeno. Los adaptógenos proporcionan equilibrio físico y mental y aumentan la resistencia en situaciones de estrés, además de proporcionar vitalidad y mejorar el rendimiento físico. Las personas mayores se benefician de los adaptógenos porque proporcionan más vitalidad, mejor adaptabilidad y contrarrestan el envejecimiento. Tienen un efecto estimulante sobre la capacidad de autocuración del cuerpo y, por lo tanto, apoyan a un cuerpo enfermo de forma no específica y generalizada.

Estrés

La ashwagandha tiene un efecto calmante regulador del estrés. La regulación del estrés es posible, en parte, gracias a la reducción de los niveles de cortisol por la ashwagandha [28, 34-36]. El cortisol se produce durante los periodos de estrés, una reducción de los niveles de cortisol disminuye la respuesta física al estrés. La ashwagandha también tiene un efecto GABAérgico [5, 6], que inhibe las neuronas hiperactivas y los impulsos nerviosos. Por lo tanto, la ashwagandha tiene un efecto calmante sobre el SNC.

La administración de extracto de raíz de ashwagandha (300 mg diarios durante 60 días) resultó eficaz en un estudio controlado con placebo en 64 personas con estrés [37]. Los investigadores utilizaron varios métodos para medir el estrés, incluyendo múltiples cuestionarios y el marcador bioquímico del estrés, el cortisol. El grupo con ashwagandha mostró una reducción significativa [37]. La Murdoch University, en Australia, obtuvo un resultado similar. Durante este estudio, los participantes recibieron un placebo o un suplemento de ashwagandha (250 mg estandarizados al 35 % de glucósidos de withanolida) diariamente. La suplementación con ashwagandha dio lugar a una reducción significativa de las puntuaciones de estrés psicológico y de los marcadores bioquímicos del estrés (cortisol y DHEA-S) [38]. La hipertensión

inducida por el estrés también mejora tras la suplementación de ashwagandha [36].

Durante los periodos de estrés (crónico), se puede sufrir de presión arterial alta, problemas gastrointestinales, insomnio y aumento de peso. El aumento de peso puede deberse a una elevada concentración de hormonas del estrés, como el cortisol, que provoca una alteración del metabolismo y del hambre [35]. La ashwagandha reduce el estrés y afecta a los niveles de cortisol durante el estrés. Para investigar el efecto de la ashwagandha sobre el estrés y el peso corporal se llevó a cabo un ensayo clínico a doble ciego en el que participaron 52 personas. A los participantes se les administraron 300 mg de ashwagandha (extracto estandarizado al 5 % de withanólidos) dos veces al día. Los investigadores observaron una mejora del bienestar, la felicidad, el hambre, los niveles de cortisol y el peso corporal en el grupo de intervención, el cual tenía una dieta más saludable y una mayor capacidad para controlar su peso corporal en comparación con el grupo de placebo [35]. Por lo tanto, la ashwagandha puede ser eficaz para promover la salud psicológica y física en tiempos de estrés.

Trastorno de estrés postraumático (TEPT)

La ashwagandha reduce los síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT) en un modelo de ratón. Esta mejora va acompañada de una reducción de los niveles de corticosterona, un marcador bioquímico del estrés en los ratones [39].

Ansiedad

Como adaptógeno, la ashwagandha puede utilizarse terapéuticamente para la ansiedad. Los efectos ansiolíticos resultaron eficaces tanto en los estudios in vitro como en los realizados con animales y con humanos. En un estudio controlado con placebo, se administró a los participantes 250 mg de extracto de ashwagandha de dos a diez veces al día según las necesidades individuales. Las puntuaciones de ansiedad se midieron mediante dos cuestionarios psicológicos diferentes. Tras dos semanas ya se encontró un efecto favorable del extracto de ashwagandha en comparación con el placebo, después de seis semanas el efecto positivo de la ashwagandha sobre la ansiedad fue significativo [40].

En un estudio reciente, el extracto de ashwagandha se utilizó también como complemento de los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), los medicamentos habituales para la ansiedad. Las puntuaciones de ansiedad se midieron mediante cuestionarios psicológicos. Al grupo de intervención se le administró 1 gramo diario de extracto de ashwagandha. La intervención con ashwagandha fue significativamente más eficaz que con placebo al final del estudio, después de 6 semanas [41].

Una revisión de todos los estudios existentes sobre el efecto ansiolítico y reductor del estrés de la ashwagandha concluye que el uso de extracto de ashwagandha es eficaz [42].

Sueño

Si se tienen dificultades para conciliar el sueño, para mantenerlo o se duerme mal, esto puede ir en detrimento de su estado mental y de su calidad de vida. Se han realizado varios estudios en los que se ha utilizado la ashwagandha como agente para mejorar el sueño. En un estudio entre personas mayores, una intervención con 600 mg de ashwagandha al día mejoró la calidad del sueño, el estado mental y la calidad de vida. Este estudio doble ciego controlado con placebo demuestra uno de los efectos beneficiosos de la ashwagandha [43].

El extracto de raíz de ashwagandha mejoró la calidad del sueño en un segundo estudio y redujo el tiempo que se tarda en conciliar el sueño. El total de 60 participantes en este estudio sufría de ansiedad e insomnio. Los efectos del extracto de ashwagandha (300 mg, dos veces al día) se compararon con un placebo. El estudio, que en total duró 10 semanas, fue considerado un éxito. La ashwagandha puede utilizarse eficazmente contra los problemas de sueño en la ansiedad [44]. Los mismos investigadores confirmaron sus resultados en un estudio similar con una población de estudio más amplia [31].

Capacidad cognitiva

Habilidades cognitivas y psicomotoras

Además de sus aplicaciones terapéuticas en diversos trastornos, la ashwagandha también puede utilizarse en personas sanas para fomentar las capacidades cognitivas y psicomotoras. Los

participantes en un estudio científico recibieron 250 mg de extracto de ashwagandha (estandarizado a >10 % de withanólidos de los cuales <0,5 % withaferin A) dos veces al día. Después de 14 días, la capacidad de respuesta mejoró en las pruebas de reacción cognitiva y motora [45].

Declive cognitivo y motor relacionado con la edad

El envejecimiento conduce a la disminución de la neurotransmisión colinérgica, lo que provoca el deterioro de la memoria y las funciones cognitivas. La ashwagandha podría estimular la producción de acetilcolina mediante la modulación de la expresión genética y evitar su degradación. Además, las sustancias contenidas en la ashwagandha posiblemente inhiben la acetilcolinesterasa. Esta modulación podría conducir a la reducción del deterioro cognitivo asociado al envejecimiento. Estas conclusiones se basan en estudios in vitro y en animales [8, 10].

La edad también conlleva una reducción de las concentraciones de dopamina, lo que lleva a una reducción de la actividad motora. Además, las investigaciones en animales demuestran que la ashwagandha (Withaferina A) aumenta los niveles de dopamina y, por tanto, reduce el deterioro motor [12]. Con el envejecimiento, la cantidad de tirosina hidroxilasa disminuye. Esta enzima es importante para la producción de dopamina. Las investigaciones en animales demuestran que la ashwagandha previene el deterioro de los valores de estas enzimas en el cerebro, lo que permite mantener los niveles de dopamina [13].

Deterioro cognitivo leve

La suplementación con ashwagandha (300 mg, dos veces al día, comparada con un placebo) mejora la memoria en personas con deterioro cognitivo leve. También mejora, entre otras cosas, la capacidad de atención (capacidad de concentración) y la capacidad y velocidad de procesamiento de la información en los 25 participantes del grupo de intervención [46].

Depresión

El adaptógeno ashwagandha tiene efectos antidepresivos, según muestra un estudio en animales. Los investigadores utilizaron el estrés crónico como desencadenante de la depresión. La

ashwagandha reduce el comportamiento desesperado y mejora la tolerancia al estrés durante una prueba de natación, de forma similar a un antidepresivo [47].

Trastornos neurodegenerativos

La ashwagandha tiene importantes funciones neuroprotectoras que pueden utilizarse en las personas mayores, así como en diversas afecciones asociadas al deterioro cognitivo. Además, la ashwagandha puede utilizarse en momentos en los que las capacidades cognitivas sean muy demandadas.

La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una afección en la que se producen daños neurológicos debido a la acumulación de fragmentos de amiloide- β . Se emplean modelos animales porque permiten investigar ampliamente tanto la neuropatología como los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, la investigación en animales muestra que la ashwagandha puede utilizarse para inhibir la producción de fragmentos de proteína amiloide- β y estimular la desintegración de los fragmentos en el cerebro [15-17]. Además, los withanólidos y los withanósidos, tanto in vitro como en un modelo de ratón, mejoran la densidad sináptica. La densidad sináptica se deteriora debido al daño neurológico. Los withanólidos y los withanósidos pueden así restaurar potencialmente las funciones neurológicas perdidas, incluida la función de la memoria [16].

Enfermedad de Parkinson o parkinsonismo

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el cerebro medio. La ashwagandha puede utilizarse potencialmente para prevenir daños neurológicos y aumentar las concentraciones de dopamina.

En un modelo de ratón para el parkinson, la ashwagandha mejora las concentraciones de enzimas antioxidantes en el cerebro. El estrés oxidativo puede provocar daños neurológicos, que pueden dar lugar a problemas motores, entre otras afecciones. La reducción del estrés oxidativo por parte de la ashwagandha es posiblemente una razón para la mejora de la función motora en la enfermedad de Parkinson, tal y como se ha demostrado en un modelo animal con ratones [48].

Gracias, en parte, a la reducción de los daños neurológicos, la administración de ashwagandha provoca un aumento de los niveles de dopamina en el cuerpo estriado. El cuerpo estriado es una región cerebral que se encarga de la regulación de la actividad motora. La administración de ashwagandha, al mejorar los niveles de dopamina, mejora las habilidades motoras en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson [49].

Esquizofrenia

La ashwagandha se puede utilizar como complemento de los tratamientos habituales para la esquizofrenia. Diversas investigaciones demuestran que la disfunción/desregulación de los neurotransmisores y sus receptores es la base del deterioro cognitivo que puede conducir a la esquizofrenia. El extracto estandarizado de ashwagandha (250 mg, 2 veces al día) redujo la cantidad de síntomas totales, generales y negativos de esquizofrenia en el grupo de estudio. Los grupos de estudio y de placebo estaban formados cada uno por 33 participantes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. El grupo del placebo utilizó más medicación antipsicótica durante el estudio en comparación con el grupo al que se complementó con el extracto de ashwagandha. Gracias a su influencia en las funciones de los neurotransmisores, la inhibición de la inflamación y la reducción del estrés oxidativo, la ashwagandha reduce los síntomas de la esquizofrenia [50].

Trastorno bipolar

Además del tratamiento habitual, la ashwagandha puede utilizarse, probablemente con eficacia, en caso de trastorno bipolar. Se llevó a cabo un estudio en el que participaron sesenta personas con trastorno bipolar DSM-IV a los que se les administró 500 mg de ashwagandha sumada a su medicación habitual. La intervención duró 8 semanas. La suplementación dio lugar a una mejora en una serie de tareas cognitivas. Investigaciones anteriores han demostrado que los agonistas de la dopamina tienen un efecto positivo sobre las funciones cognitivas en los trastornos bipolares. Probablemente, este también sea el mecanismo por el que la ashwagandha ha resultado ser eficaz [51].

Trastorno obsesivo-compulsivo

Para investigar el efecto de la ashwagandha en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), se utilizó un modelo de ratón. Los ratones fueron tratados con antidepresivos estándar, un enfoque habitual para el TOC, o con un extracto de ashwagandha. El extracto de ashwagandha proporciona mejoras en los síntomas del TOC similares a las de la medicación habitual [52].

En un estudio en humanos, se observó el efecto de la ashwagandha como complemento de la medicación habitual para el TOC (ISRS). A los 30 participantes se les administró 120 mg de extracto de ashwagandha o un placebo durante seis semanas. Se investigó su efecto a través de un cuestionario. El extracto fue significativamente mejor que el placebo para reducir los síntomas del TOC [53].

Salud cardiovascular

Las investigaciones demuestran que la ashwagandha tiene un efecto cardioprotector [36, 54]. Como modelo de infarto de miocardio (ataque al corazón), se administró a las ratas un β -agonista. Para el tratamiento, a las ratas se les administró un placebo, vitamina E o ashwagandha. En el grupo de control, se produjo un grave daño oxidativo y disminuyeron las enzimas antioxidantes, como el glutatión. En los grupos de vitamina E y ashwagandha, se mantuvieron los niveles de enzimas antioxidantes, lo que previene el daño oxidativo [54].

Además de proteger la función cardíaca mediante la prevención del daño oxidativo, la ashwagandha también puede tener un papel en las enfermedades cardiovasculares y fibróticas del miocardio. La fibrosis está relacionada con casi todas las formas de enfermedad cardiovascular. Estas condiciones se caracterizan por la acumulación de colágeno dentro y alrededor de las células. Dos enfermedades cardiovasculares comunes en las que la fibrosis desempeña un papel son el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca [55]. Los estudios in vitro muestran que la ashwagandha (conaferrina A) interrumpe la red de filamentos, lo que altera la acumulación de colágeno [56].

Además, la ashwagandha previene la trombosis al ejercer un efecto regulador sobre las plaquetas y la coagulación de la sangre e inhibe la expresión genética del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1), un factor de riesgo de trombosis y aterosclerosis

[56].

Adicciones

Las investigaciones con animales demuestran que la ashwagandha puede utilizarse durante el síndrome de abstinencia de las adicciones. La ashwagandha modula las concentraciones de los neurotransmisores GABA y dopamina, lo que puede prevenir la recaída en el consumo de sustancias durante la abstinencia [57]. Además, podría reducir los síntomas de abstinencia [58].

Fertilidad

Los problemas de fertilidad en los hombres pueden tener varias causas, como el desequilibrio hormonal, la oligospermia o la reducción de la calidad del espermatozoide. En un estudio clínico con más de cuarenta participantes masculinos con problemas de fertilidad, la suplementación con un extracto de raíz de ashwagandha produjo un aumento de los niveles de testosterona en comparación con el grupo de control. Además, aumentó la concentración de espermatozoides, su volumen y la motilidad general de los espermatozoides. La mejora de la calidad del espermatozoide puede ser el resultado del aumento de los niveles de testosterona y la reducción del estrés oxidativo [59].

La infertilidad puede ser causada por una respuesta de estrés prolongada o elevada. La ashwagandha tiene un impacto positivo en la calidad del espermatozoide y la fertilidad en hombres con infertilidad inducida por el estrés [60].

Trastornos de la tiroides

Se administró extracto de ashwagandha a individuos con hipotiroidismo subclínico en un estudio aleatorio controlado con placebo. La mitad de los 50 participantes recibió 600 mg de extracto de ashwagandha, mientras que la otra mitad tomó un placebo durante 8 semanas. El tratamiento produjo una mejora de los niveles de TSH, T3 y T4 y normalizó los niveles de hormonas tiroideas en el suero de los participantes [61]. La normalización probablemente fue causada por la disminución de los niveles de cortisol, la disminución del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el aumento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

Diabetes

La ashwagandha tiene un efecto antiinflamatorio general, que influye positivamente en la sensibilidad a la insulina. Los estudios en animales muestran que la withaferina A estimula los genes de la señalización de la insulina y el PPAR γ [62]. El PPAR γ estimula la expresión de una serie de genes que intervienen en el metabolismo de la glucosa y los lípidos y en la transducción de señales de la insulina. La ashwagandha también regula el azúcar en sangre, los niveles de cortisol y los niveles de insulina en plasma [63].

Un estudio clínico controlado con placebo en el que participaron 66 diabéticos demostró el efecto terapéutico de la ashwagandha. Los participantes en el grupo de intervención recibieron 500 mg de extracto de ashwagandha al día, distribuidos en una o dos dosis diarias. El extracto estaba estandarizado en >10 % de withanólidos, de los cuales >0,5 % conaferina A. Tras doce semanas, se observó una mejora en la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el estrés oxidativo, la inflamación, la función endotelial y los lípidos sanguíneos [64].

In vitro, los withanólidos inhiben las enzimas α -glucosidasa y α -amilasa [9]. La enzima α -glucosidasa extrae la glucosa de los disacáridos en el intestino. La enzima α -amilasa es responsable de la digestión de la amilosa (almidón) en el intestino. La inhibición de estas enzimas puede reducir la absorción de glucosa en el intestino.

Artritis reumatoide

La suplementación con polvo de raíz de ashwagandha ha demostrado su eficacia en la artritis reumatoide en un estudio con animales. Las ratas fueron inyectadas con colágeno para inducir una reacción autoinmune, similar a la patología de la artritis reumatoide humana. El polvo de ashwagandha reduce la gravedad de los síntomas y mejora la funcionalidad motora [65]. La mejora se debe probablemente al efecto antioxidante del extracto y a la regulación de las citoquinas inflamatorias [66].

Infecciones

Infecciones bacterianas

La investigación muestra que los ratones con infecciones

bacterianas tuvieron una mayor tasa de supervivencia cuando fueron tratados con un extracto de ashwagandha en comparación con un placebo. En comparación con el placebo y el extracto de hoja de ashwagandha, el extracto de raíz de ashwagandha resultó ser lo más eficaz. Las infecciones bacterianas estudiadas fueron una *Salmonella typhimurium*, un *Staphylococcus aureus* y una *Escherichia coli* [24].

El tratamiento directo de pacientes con tuberculosis pulmonar recién diagnosticada con ashwagandha tiene un efecto positivo sobre los parámetros inmunológicos y los síntomas. La ashwagandha se utilizó en el estudio como complemento de la medicación habitual. Se observaron mejoras significativas a partir de las 12 semanas [67].

Infecciones víricas

La investigación in silico muestra que la ashwagandha puede utilizarse para contrarrestar la replicación viral del virus SARS-CoV-2. Las proteasas son necesarias para la maduración proteolítica del virus. La principal proteasa viral necesaria para la maduración del SARS-CoV-2 es la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro). El Withanoside V es un potente inhibidor natural de la 3CLpro. Por tanto, la ashwagandha puede utilizarse para inhibir la replicación del virus del SARS-CoV-2 y para combatir el COVID-19 [68].

Micosis

Basándonos en investigaciones in vitro se puede concluir que el extracto de ashwagandha tiene un efecto inhibidor de los hongos patógenos [69].

Rendimiento físico

La suplementación con ashwagandha puede mejorar el rendimiento físico. Hombres sanos que siguieron un protocolo de ejercicio de 8 semanas y a los que se les administró extracto de ashwagandha (300 mg dos veces al día) experimentaron un mayor aumento de la fuerza y el tamaño muscular que el grupo al que se administró placebo. Además, la reducción de la grasa corporal fue mayor y los niveles de testosterona aumentaron. La ashwagandha puede utilizarse eficazmente para aumentar el rendimiento deportivo de atletas y culturistas [33].

Un metaanálisis realizado muestra que la ashwagandha también puede tener un efecto positivo sobre el rendimiento de atletas de resistencia. Aumenta el VO2max tanto en atletas como en no atletas. Los estudios utilizan ashwagandha en dosis de hasta 300-500 mg dos veces al día durante periodos que oscilan entre las 2 y las 12 semanas [70].

Alivio del dolor

Los estudios en animales demuestran que la ashwagandha tiene un efecto analgésico (alivia el dolor). Los niveles de serotonina en plasma sirven para medir la cantidad de dolor porque son proporcionales a los niveles de serotonina en el cerebro. La reducción de los niveles de serotonina en el plasma significa una reducción del dolor. El extracto de ashwagandha reduce los niveles de serotonina en el suero de los ratones. Se utilizó un analgésico habitual (paracetamol) como control positivo [71]. La ashwagandha también puede utilizarse con buenos resultados en caso de dolor neuropático y postoperatorio, como se concluyó en un estudio con ratas [72]. El efecto analgésico de la ashwagandha se debe a una combinación de la modulación de la respuesta inmunitaria y a una combinación de su acción sobre el receptor μ -opioide, GABA y NMDA [14].

Un estudio en personas con dolor en la articulación de la rodilla muestra un efecto analgésico similar. Los sesenta participantes se dividieron en tres grupos. Los dos grupos tratados recibieron una dosis de 250 mg o de 125 mg de ashwagandha dos veces al día; al otro grupo se le administró un placebo. Después de cuatro semanas, se midió una mejora significativa del dolor, la rigidez y la inflamación de la rodilla en el grupo tratado. La dosis más alta, 250 mg, también produjo resultados significativamente mejores que la dosis baja de ashwagandha [73].

Toxicidad del bisfenol A

La ashwagandha puede utilizarse para contrarrestar los daños neurotóxicos causados por el bisfenol A (BPA). El BPA perturba el equilibrio hormonal, aumenta el estrés oxidativo y es una neurotoxina que, entre otras cosas, reduce el número de receptores NMDA [74]. La neurotoxicidad provoca, entre otras cosas, problemas cognitivos. La ashwagandha tiene una importante función antioxidante, restaura los receptores NMDA en el

hipocampo y aumenta la cantidad de enzimas antioxidantes endógenas [75].

Epilepsia

La ashwagandha reduce los niveles de neurotransmisores extracelulares durante un ataque epiléptico. Este resultado se pudo observar en un modelo de epilepsia con ratas. Al reducir la cantidad de estímulos, la ashwagandha podría atenuar o incluso prevenir las convulsiones. Además, la ashwagandha protegería a las neuronas durante una convulsión del estrés oxidativo causado por la excitotoxicidad [76].

Contraindicaciones

En teoría, la ashwagandha podría provocar un agravamiento de las enfermedades autoinmunes debido a su actividad inmunoestimulante.

Debido al efecto de la ashwagandha sobre la glándula tiroidea, se aconseja tener precaución cuando se utiliza simultáneamente con medicamentos para la tiroides.

Dosificación

Las dosis comienzan desde 250 mg al día hasta llegar a los 1000 mg al día. En las fórmulas herbales ayurvédicas que incluyen múltiples extractos de hierbas adaptógenas, una dosis menor puede ser suficiente, ya que las hierbas se complementan entre sí.

Seguridad

La ashwagandha se considera segura incluso en dosis elevadas [28, 31, 37, 38, 43, 44, 77]. En un estudio con ratones en el que se examinó la seguridad, la dosis más alta probada fue de 2000 mg/kg de peso corporal. Los investigadores no encontraron ningún síntoma toxicológico durante el periodo de estudio de 28 días, por lo que se concluyó que el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de la ashwagandha es de > 2000 mg/kg de peso para el extracto de

raíz de ashwagandha que contiene 4,5 % de withaferina A [78].

Efectos secundarios

Los efectos adversos de la ashwagandha son poco frecuentes. Varios estudios muestran efectos adversos no específicos al suplementar con ashwagandha, aunque a menudo estos no se atribuyen a la suplementación [37, 79, 80].

Interacciones

I.

Si la ashwagandha se utiliza simultáneamente con antidepresivos, esta puede potenciar estos efectos antidepresivos. Por ejemplo, los estudios con ratones muestran que la ashwagandha mejora el efecto de la fluoxetina (un ISRS) y la imipramina (ATC) [81]. Otros estudios muestran que, sin embargo, la ashwagandha puede utilizarse de forma eficaz y segura como complemento de los ISRS [41, 53]. Consulte siempre con un profesional antes de combinar la ashwagandha con medicamentos.

En teoría, debido a sus efectos sedantes, la ashwagandha puede causar una depresión nerviosa aditiva cuando se combina, por ejemplo, con anestesia u otros sedantes. Por ejemplo, las investigaciones in vitro muestran que la ashwagandha se une al GABA y potencia la unión del flunitrazepam al receptor GABA. La ashwagandha también refuerza la acción del diazepam [5].

Sustancias de apoyo y sinérgicas

Prebióticos y probióticos

Los withanósidos son metabolizados por el microbioma. Estos principios activos contienen grupos de glucosa (están glicosilados) que el microbioma elimina. Después de la desglucosilación, son absorbidos por el intestino. Los withanósidos desglucosilados favorecen a la salud. Por ejemplo, el withanósido IV desglucosilado

indica tener un efecto neuroprotector en un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer [16, 30]. Por lo tanto, un microbioma sano es importante para activar y absorber los componentes de la ashwagandha. Los alimentos prebióticos y probióticos o los suplementos favorecen el buen estado del microbioma.

Betaglucanos

La ashwagandha puede utilizarse junto con los betaglucanos de las setas para mejorar el sistema inmunitario y reducir el estrés [19]. Esta combinación se ha probado en un modelo animal.

Ubiquinol

La ashwagandha y el ubiquinol Q10 (coenzima Q10 reducida) redujeron el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en un estudio de ratas con la enfermedad de Parkinson. La actuación redujo el deterioro de sus habilidades motoras [82].

Plantas ayurvédicas

La ashwagandha puede utilizarse junto con otras plantas y hierbas. Tradicionalmente, las hierbas adaptógenas suelen emplearse juntas para conseguir un mecanismo de acción óptimo. Técnicas como el perfilado del transcriptoma pueden aplicarse para investigar con relativa rapidez los efectos sinérgicos e individuales de estos adaptógenos. Por ejemplo, se ha demostrado que los extractos de *Eleutherococcus senticosus* y ashwagandha tienen efectos complementarios contra el estrés y los trastornos relacionados con el envejecimiento [83].

Junto a la ashwagandha también se pueden utilizar otras plantas ayurvédicas. Una mezcla para infusión ayurvédica que contenga ashwagandha, regaliz, jengibre, albahaca y cardamomo favorecerá el sistema inmunológico mediante la activación de las células NK [84].

Mucuna pruriens

El uso concomitante de ashwagandha y *Mucuna pruriens* mejora los marcadores neuroquímicos, reduce el estrés oxidativo y mejora las anomalías fisiológicas. La *Mucuna* y la ashwagandha aportan un efecto neuroprotector y mantienen los niveles de dopamina. Se ha comprobado que estas dos plantas son efectivamente sinérgicas en

un modelo de ratón aplicado a la enfermedad de Parkinson [85].

Curcuma longa, Boswellia serrata y zinc

El uso concomitante del ashwagandha, la cúrcuma, boswellia y el zinc en la osteoartritis reduce significativamente la escala de dolor y de la discapacidad en comparación con un placebo [86].

Panax ginseng

Los withanólidos y los ginsenósidos (los principales ingredientes activos del panax ginseng) son similares en estructura y función. Ambas plantas se utilizan para prolongar la vida y mejorar la fertilidad, lo que se ha demostrado en un modelo animal [87]. Debido al solapamiento de propiedades farmacológicas, el uso simultáneo de la ashwagandha y la raíz de ginseng puede ser beneficioso.

Aloe vera

La combinación de ashwagandha y extracto de aloe vera tiene un potente efecto antioxidante sinérgico. La combinación de extractos reduce el daño oxidativo en el cerebro de los ratones diabéticos, además de la pérdida de memoria y la disfunción motora causada por el daño oxidativo. El efecto fue mayor cuando se combinaron los extractos que cuando se complementó con un solo extracto de la planta [88].

Referencias

- [1] Mishra L-C, Singh BB, Dagenais S. Scientific Basis for the Therapeutic Use of Withania somnifera (Ashwagandha): A Review. *Alternative Medicine Review* 2000; 5: 13.
- [2] Pal A, Bhushan B, Khanum F. Therapeutic Uses of Withania somnifera (Ashwagandha). 34: 23.
- [3] Pal A, Kumar M, Saharan V, et al. ANTI-OXIDANT AND FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITY OF ASHWAGANDHA (Withania somnifera L.) LEAVES. 2015; 4: 11.
- [4] Mahadik KR, Gopu CL, Gilda SS, et al. Comparative evaluation of antioxidant potential of Ashwagandha arishta and self generated

alcoholic preparation of *Withania somnifera* Dunal. *Planta Med* 2008; 74: PA288.

[5] Mehta A, Binkley P, Gandhi S, et al. Pharmacological effects of *Withania somnifera* root extract on GABAA receptor complex. - Abstract - Europe PMC. *The Indian Journal of Medical Research* 1991; 94: 312–315.

[6] Candelario M, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM, et al. Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABAA and GABA_B receptors. *Journal of Ethnopharmacology* 2015; 171: 264–272.

[7] Yin H, Cho DH, Park SJ, et al. GABA-Mimetic Actions of *Withania somnifera* on Substantia Gelatinosa Neurons of the Trigeminal Subnucleus Caudalis in Mice. *Am J Chin Med* 2013; 41: 1043–1051.

[8] Choudhary MI, Nawaz SA, Zaheer-ul-Haq, et al. Withanolides, a new class of natural cholinesterase inhibitors with calcium antagonistic properties. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 334: 276–287.

[9] Nile SH, Nile A, Gansukh E, et al. Subcritical water extraction of withanosides and withanolides from ashwagandha (*Withania somnifera* L) and their biological activities. *Food and Chemical Toxicology* 2019; 132: 110659.

[10] Gautam A, Wadhwa R, Thakur MK. Assessment of Cholinergic Properties of Ashwagandha Leaf-Extract in the Amnesic Mouse Brain. *Ann Neurosci* 2016; 23: 68–75.

[11] Bhatnagar M, Sharma D, Salvi M. Neuroprotective Effects of *Withania somnifera* Dunal.: A Possible Mechanism. *Neurochem Res* 2009; 34: 1975–1983.

[12] Banu MR, Ibrahim M, Prabhu K, et al. Ameliorative Effect of Withaferin A on Ageing-Mediated Impairment in the Dopamine System and Its Associated Behavior of Wistar Albino Rat. 7.

[13] Raziya Banu M, Ibrahim M, Prabhu K, et al. Withaferin-A Protects the Nigral Dopamine Neuron and Recovers Motor Activity in Aged Rats. *CTO* 2019; 208: 59–65.

- [14] Orrù A, Casu MA, Tambaro S, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal root extract alleviates formalin-induced nociception in mice: involvement of the opioidergic system. *Behavioural Pharmacology* 2016; 27: 57–68.
- [15] Patil SP, Maki S, Khedkar SA, et al. Withanolide A and Asiatic Acid Modulate Multiple Targets Associated with Amyloid- β Precursor Protein Processing and Amyloid- β Protein Clearance. *J Nat Prod* 2010; 73: 1196–1202.
- [16] Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Effects of Ashwagandha (Roots of *Withania somnifera*) on Neurodegenerative Diseases. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2014; 37: 892–897.
- [17] Sehgal N, Gupta A, Valli RK, et al. *Withania somnifera* reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 3510–3515.
- [18] Trivedi MK, Mondal SC, Gangwar M, et al. Effect of a Novel Ashwagandha-based Herbomineral Formulation on Pro-inflammatory Cytokines Expression in Mouse Splenocyte Cells: A Potential Immunomodulator. *Pharmacogn Mag* 2017; 13: S90–S94.
- [19] Vetvicka V, Vetvickova J. Immune enhancing effects of WB365, a novel combination of Ashwagandha (*Withania somnifera*) and Maitake (*Grifola frondosa*) extracts. *N Am J Med Sci* 2011; 3: 320–324.
- [20] Khan S, Malik F, Suri KA, et al. Molecular insight into the immune up-regulatory properties of the leaf extract of Ashwagandha and identification of Th1 immunostimulatory chemical entity. *Vaccine* 2009; 27: 6080–6087.
- [21] Davis L, Kuttan G. Effect of *Withania Somnifera* On Cytokine Production in NOL and Cyclophosphamide Treated Mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 1999; 21: 695–703.
- [22] White PT, Subramanian C, Motiwala HF, et al. Natural Withanolides in the Treatment of Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2016; 928: 329–373.
- [23] Davis L, Kuttan G. Effect of *Withania somnifera* on cell mediated immune responses in mice. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21:

585–590.

[24] Owais M, Sharad KS, Shehbaz A, et al. Antibacterial efficacy of *Withania somnifera* (ashwagandha) an indigenous medicinal plant against experimental murine salmonellosis. *Phytomedicine* 2005; 12: 229–235.

[25] Iuvone T, Esposito G, Capasso F, et al. Induction of nitric oxide synthase expression by *Withania somnifera* in macrophages. *Life Sciences* 2003; 72: 1617–1625.

[26] Bhattarai JP, Ah Park S, Han SK. The methanolic extract of *Withania somnifera* ACTS on GABA A receptors in gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons in mice: PATCH CLAMP STUDY OF WITHANIA SOMNIFERA ON GNRH NEURON. *Phytother Res* 2010; 24: 1147–1150.

[27] Nasimi Doost Azgomi R, Zomorodi A, Nazemyieh H, et al. Effects of *Withania somnifera* on Reproductive System: A Systematic Review of the Available Evidence. *Biomed Res Int*; 2018. Epub ahead of print 24 January 2018. DOI: 10.1155/2018/4076430.

[28] Lopresti AL, Drummond PD, Smith SJ. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study Examining the Hormonal and Vitality Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in Aging, Overweight Males. *Am J Mens Health* 2019; 13: 155798831983598.

[29] Patil D, Gautam M, Mishra S, et al. Determination of withaferin A and withanolide A in mice plasma using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetics after oral administration of *Withania somnifera* aqueous extract. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 80: 203–212.

[30] Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Withanoside IV and its active metabolite, sominone, attenuate A β (25–35)-induced neurodegeneration: Neuroregeneration by withanoside IV and its metabolite, sominone. *European Journal of Neuroscience* 2006; 23: 1417–1426.

[31] Langade D, Thakare V, Kanchi S, et al. Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind,

randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Journal of Ethnopharmacology* 2021; 264: 113276.

[32] Priyanka G, Anil Kumar B, Lakshman M, et al. Adaptogenic and Immunomodulatory Activity of Ashwagandha Root Extract: An Experimental Study in an Equine Model. *Front Vet Sci*; 7. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.3389/fvets.2020.541112.

[33] Wankhede S, Langade D, Joshi K, et al. Examining the effect of *Withania somnifera* supplementation on muscle strength and recovery: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2015; 12: 43.

[34] Mirjalili HM, Fakhr-Tabatabaei SM, Bonfill M, et al. Morphology and withanolide production of *Withania coagulans* hairy root cultures. *Engineering in Life Sciences* 2009; 9: 197–204.

[35] Choudhary D, Bhattacharyya S, Joshi K. Body Weight Management in Adults Under Chronic Stress Through Treatment With Ashwagandha Root Extract: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22: 96–106.

[36] Kushwaha S, Betsy A, Chawla P. Effect of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Powder Supplementation in Treatment of Hypertension. *Studies on Ethno-Medicine* 2012; 6: 111–115.

[37] Chandrasekhar K, Kapoor J, Anishetty S. A Prospective, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Safety and Efficacy of a High-Concentration Full-Spectrum Extract of Ashwagandha Root in Reducing Stress and Anxiety in Adults. *Indian J Psychol Med* 2012; 34: 255–262.

[38] Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, et al. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract. *Medicine (Baltimore)*; 98. Epub ahead of print 13 September 2019. DOI: 10.1097/MD.00000000000017186.

[39] Kaur R, Jaggi A, Bali A. To investigate the role of *Withania somnifera* in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Heart Mind* 2019; 3: 153.

[40] Andrade C, Aswath A, Chaturvedi SK, et al. A double blind, placebo-controlled evaluation of the anxiolytic efficacy off an

etanolic extract of *Withania somnifera*. *Indian J Psychiatry* 2000; 42: 295–301.

[41] Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, et al. Assessment of *Withania somnifera* root extract efficacy in patients with generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *CCP*; 15. Epub ahead of print 13 April 2020. DOI: 10.2174/1574884715666200413120413.

[42] Pratte MA, Nanavati KB, Young V, et al. An Alternative Treatment for Anxiety: A Systematic Review of Human Trial Results Reported for the Ayurvedic Herb Ashwagandha (*Withania somnifera*). *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, NY)* 2014; 20: 901–908.

[43] Kelgane SB, Salve J, Sampara P, et al. Efficacy and Tolerability of Ashwagandha Root Extract in the Elderly for Improvement of General Well-being and Sleep: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Cureus*; 12. Epub ahead of print 23 February 2020. DOI: 10.7759/cureus.7083.

[44] Langade D, Kanchi S, Salve J, et al. Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Extract in Insomnia and Anxiety: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Cureus*; 11. Epub ahead of print 28 September 2019. DOI: 10.7759/cureus.5797.

[45] Pingali U, Pilli R, Fatima N. Effect of standardized aqueous extract of *Withania somnifera* on tests of cognitive and psychomotor performance in healthy human participants. *Pharmacognosy Res* 2014; 6: 12–18.

[46] Choudhary D, Bhattacharyya S, Bose S. Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) Root Extract in Improving Memory and Cognitive Functions. *Journal of Dietary Supplements* 2017; 14: 599–612.

[47] Attari M, Jamaloo F, Shadvar S, et al. Effect of *Withania somnifera* Dunal Root Extract on Behavioral Despair Model in Mice: a Possible Role for Nitric Oxide. *Acta Medica Iranica* 2016; 165–172.

[48] RajaSankar S, Manivasagam T, Surendran S. Ashwagandha leaf extract: A potential agent in treating oxidative damage and

physiological abnormalities seen in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 2009; 454: 11–15.

[49] RajaSankar S, Manivasagam T, Sankar V, et al. *Withania somnifera* root extract improves catecholamines and physiological abnormalities seen in a Parkinson's disease model mouse. *Journal of Ethnopharmacology* 2009; 125: 369–373.

[50] Chengappa KNR, Brar JS, Gannon JM, et al. *Withania somnifera* (Ashwagandha) to Treat Symptom Exacerbation in Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 17.

[51] Chengappa KNR, Bowie CR, Schlicht PJ, et al. Randomized placebo-controlled adjunctive study of an extract of *withania somnifera* for cognitive dysfunction in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 1076–1083.

[52] Kaurav BP, Wanjari MM, Chandekar A, et al. Influence of *Withania somnifera* on obsessive compulsive disorder in mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2012; 5: 380–384.

[53] Jahanbakhsh SP, Manteghi AA, Emami SA, et al. Evaluation of the efficacy of *Withania somnifera* (Ashwagandha) root extract in patients with obsessive-compulsive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine* 2016; 27: 25–29.

[54] Mohanty I, Arya DS, Dinda A, et al. Mechanisms of Cardioprotective Effect of *Withania somnifera* in Experimentally Induced Myocardial Infarction. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2004; 94: 184–190.

[55] Murtha LA, Schuliga MJ, Mabotuwana NS, et al. The Processes and Mechanisms of Cardiac and Pulmonary Fibrosis. *Front Physiol*; 8. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.3389/fphys.2017.00777.

[56] Ku S-K, Bae J-S. Antiplatelet, anticoagulant, and profibrinolytic activities of withaferin A. *Vascular Pharmacology* 2014; 60: 120–126.

[57] Marathe PA, Raut SB, Satam SD, et al. Effect of *Withania somnifera* (L.) Dunal aqueous root extract on reinstatement using

conditioned place preference and brain GABA and dopamine levels in alcohol dependent animals. *Journal of Ethnopharmacology* 2020; 113304.

[58] Kasture S, Vinci S, Ibba F, et al. *Withania somnifera* Prevents Morphine Withdrawal-Induced Decrease in Spine Density in Nucleus Accumbens Shell of Rats: A Confocal Laser Scanning Microscopy Study. *Neurotox Res* 2009; 16: 343–355.

[59] Ambiye VR, Langade D, Dongre S, et al. Clinical Evaluation of the Spermatogenic Activity of the Root Extract of *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) in Oligospermic Males: A Pilot Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 2013: 571420.

[60] Mahdi AA, Shukla KK, Ahmad MK, et al. *Withania somnifera* Improves Semen Quality in Stress-Related Male Fertility. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2011; 2011: enep138.

[61] Sharma AK, Basu I, Singh S. Efficacy and Safety of *Ashwagandha* Root Extract in Subclinical Hypothyroid Patients: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2017; 24: 243–248.

[62] Khalilpourfarshbafi M, Devi Murugan D, Abdul Sattar MZ, et al. *Withaferin A* inhibits adipogenesis in 3T3-F442A cell line, improves insulin sensitivity and promotes weight loss in high fat diet-induced obese mice. *PLoS One* 2019; 14: e0218792.

[63] K Thakur A, Dey A, S Chatterjee S, et al. Reverse Ayurvedic pharmacology of *Ashwagandha* as an adaptogenic anti-diabetic plant: a pilot study. *Current Traditional Medicine* 2015; 1: 51–61.

[64] Evaluation-Of-A-Highly-Standardized-*Withania-Somnifera*extract-On-Endothelial-Dysfunction-And-Biomarkers-Of-Oxidative-Stress-In-Patients-With-Type-2-Diabetes-Mellitus.pdf, <https://sohonootropics.com/wp-content/uploads/2020/01/Evaluation-Of-A-Highly-Standardized-Withania-Somniferaextract-On-Endothelial-Dysfunction-And-Biomarkers-Of-Oxidative-Stress-In-Patients-With-Type-2-Diabetes-Mellitus.pdf> (accessed 18 December 2020).

- [65] Gupta A, Singh S. Evaluation of anti-inflammatory effect of *Withania somnifera* root on collagen-induced arthritis in rats. *Pharm Biol* 2014; 52: 308–320.
- [66] Khan MA, Ahmed RS, Chandra N, et al. In vivo, Extract from *Withania somnifera* Root Ameliorates Arthritis via Regulation of Key Immune Mediators of Inflammation in Experimental Model of Arthritis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2019; 18: 55–70.
- [67] Kumar R, Rai J, Kajal NC, et al. Comparative study of effect of *Withania somnifera* as an adjuvant to DOTS in patients of newly diagnosed sputum smear positive pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2018; 65: 246–251.
- [68] Tripathi MK, Singh P, Sharma S, et al. Identification of bioactive molecule from *Withania somnifera* (Ashwagandha) as SARS-CoV-2 main protease inhibitor. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2020; 1–14.
- [69] Singh SP, Tanwer BS, Khan M. ANTIFUNGAL POTENTIAL OF ASHWAGANDHA AGAINST SOME PATHOGENIC FUNGI. 4.
- [70] Pérez-Gómez J, Villafaina S, Adsuar JC, et al. Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) on VO₂max: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020; 12: 1119.
- [71] Muriuki Githaiga B, Lelmen E, Muthoni Mwangi E, et al. Effects of *withania somnifera* root extracts on serotonin secretion in suiz albino mice. *JPBS* 2019; 6: 109–113.
- [72] Lim DW, Kim JG, Lim EY, et al. Antihyperalgesic effects of ashwagandha (*Withania somnifera* root extract) in rat models of postoperative and neuropathic pain. *Inflammopharmacol* 2018; 26: 207–215.
- [73] Ramakanth GSH, Uday Kumar C, Kishan PV, et al. A randomized, double blind placebo controlled study of efficacy and tolerability of *Withaina somnifera* extracts in knee joint pain. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 2016; 7: 151–157.
- [74] Santoro A, Chianese R, Troisi J, et al. Neuro-toxic and Reproductive Effects of BPA. *CN* 2019; 17: 1109–1132.
- [75] Birla H, Keswani C, Rai SN, et al. Neuroprotective effects of

Withania somnifera in BPA induced-cognitive dysfunction and oxidative stress in mice. *Behav Brain Funct* 2019; 15: 9.

[76] Salama AAA, El-Kassaby M, Elhadidy ME, et al. Effects of the Aqueous Seed Extract of *Withania somnifera* (Ashwagandha) against Pilocarpine-induced Convulsions in Rats. 7.

[77] Tandon N, Yadav SS. Safety and clinical effectiveness of *Withania Somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. *Journal of Ethnopharmacology* 2020; 255: 112768.

[78] Patel SB, Rao NJ, Hingorani LL. Safety assessment of *Withania somnifera* extract standardized for Withaferin A: Acute and sub-acute toxicity study. *J Ayurveda Integr Med* 2016; 7: 30–37.

[79] Lopresti AL, Drummond PD, Smith SJ. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study Examining the Hormonal and Vitality Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in Aging, Overweight Males. *Am J Mens Health* 2019; 13: 155798831983598.

[80] Verma N, Gupta SK, Tiwari S, et al. Safety of Ashwagandha Root Extract: A Randomized, Placebo-Controlled, Study in Healthy Volunteers. *Complementary Therapies in Medicine* 2020; 102642.

[81] Shah PC, Trivedi NA, Bhatt JD, et al. Effect of *Withania somnifera* on forced swimming test induced immobility in mice and its interaction with various drugs. *Indian J Physiol Pharmacol* 2006; 50: 409–415.

[82] Vegh C, Pupulin S, Okaj I, et al. Water-soluble Coenzyme Q10 and Ashwagandha Root Extract as a Combinatorial Therapy for Parkinson's Disease. In: *Planta Medica International Open*. Georg Thieme Verlag KG, p. Pharm07P.

[83] Panossian A, Seo E-J, Efferth T. Synergy assessments of plant extracts used in the treatment of stress and aging-related disorders. *Synergy* 2018; 7: 39–48.

[84] Bhat J, Damle A, Vaishnav PP, et al. In vivo enhancement of natural killer cell activity through tea fortified with Ayurvedic herbs. *Phytotherapy Research* 2010; 24: 129–135.

[85] Maheswari, Vijayraja D, Kundhavai Natchiyar R, et al. SYNERGISTIC NEUROPREVENTIVE EFFECT OF WITHANIASOMNIFERA

ROOT POWDER AND MUCUNA PRURIENS SEEDPOWDER IN PARKINSONIC MICE MODEL. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology* 2010; 4: 63–69.

[86] Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, et al. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Journal of Ethnopharmacology* 1991; 33: 91–95.

[87] Nagappan A, Karunanithi N, Sentrayaperumal S, et al. Comparative Root Protein Profiles of Korean Ginseng (*Panax ginseng*) and Indian Ginseng (*Withania somnifera*). *Am J Chin Med* 2012; 40: 203–218.

[88] Parihar MS, Chaudhary M, Shetty R, et al. Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of *Withania somnifera* and *Aloe vera*. *Journal of Clinical Neuroscience* 2004; 11: 397–402.

Voornaam*

Achternaam*

Uw profiel

Selecteer profiel

E-mail*

Ja, schrijf mij in voor de tweewekelijkse nieuwsbrief en blijf op de hoogte van de nieuwste inzichten over gezondheid, events en webinars.

Ja, ik ga akkoord met de [Privacy Statement](#) van Natura Foundation

Download

Gerelateerde indicaties

trastornos de sueño

trastornos de sueño

estrés

fobias

depresión (bipolar)

Alzheimer, enfermedad de

Parkinson, enfermedad de

enfermedades cardiovasculares (en general)

infarto de miocardio (tratamiento posterior)

adicciones (ayuda para la reducción)

fertilidad del hombre (reducida)

tiroides hipoactiva

diabetes, tipo 2

artritis reumatoide

infecciones (en general)

infecciones virales

mononucleosis infecciosa

control del dolor (en general)

epilepsia (adyuvante)

post traumatisch stress syndroom (PTSS)

Cognitie (problemen, verbeteren)

Neurodegeneratieve aandoeningen

bipolaire stoornis

infecciones micóticas de la piel

sport



Natura Foundation ha formado en los últimos veinte años a más de 5.000 terapeutas, lo que le ha convertido en el instituto científico líder en medicina ortomolecular y nutricional y en PNI clínica.

Contacto

Juan Ramón
Jiménez, 6
03730 Jávea
Alicante

966 463 815
info@naturafoundation.es

Síguenos en



Partners



[Condiciones generales](#)

[Declaración de privacidad](#)

[Exención de responsabilidad](#)

Copyright