



CÚRCUMA LONGA, RESTAURADOR HISTOLÓGICO EN LA HEPATOTOXICIDAD POR PARACETAMOL

Autores: Mirianna Gato Castillo¹, Dianavell Morejón Rosales², Rayza Hernández Díaz³

¹ Especialista en MGI, Residente de Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Ché Guevara de la Serna, Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Pinar del Río, Cuba

² Especialista en MGI, e Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Ché Guevara de la Serna, Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Pinar del Río, Cuba

³ Especialista en MGI, e Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Ché Guevara de la Serna, Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Pinar del Río, Cuba

e-mail: miriannagato@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Cúrcuma longa, pertenece a la familia Zingiberaceae. Adoptado como producto medicinal por el Comité de Productos Medicinales Herbales, el 12 de noviembre de 2009. Los rizomas molidos son usados en desórdenes hepáticos, hipotensión arterial, hemorragia uterina, es cardiotónico. **Objetivo:** Describir las acciones terapéuticas, profundizar en el uso hepatoprotector de la planta. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de las principales aplicaciones terapéuticas de Cúrcuma longa, y su uso ante el daño hepático producido por el paracetamol en materiales impresos y digitales. **Resultado y discusión:** La hepatotoxicidad es el daño hepático originado por la exposición a un medicamento u otro agente no farmacológicos. La intoxicación por paracetamol depende de la dosis que ingiera el paciente, resultando en estrés oxidativo, modulación del sistema innato del hígado y disfunción mitocondrial, que llevan a la necrosis del hepatocito. La curumina, principal



compuesto activo de la Cúrcuma, poderoso antioxidante, influye sobre la expresión de enzimas relacionadas con los procesos redox, evitan la activación de células de Ito en el hígado. **Conclusiones:** La Cúrcuma pudiera tener un efecto hepatoprotector frente a fármacos comúnmente usados, como el paracetamol. Su importancia terapéutica reside principalmente en la curumina.

Palabras clave: Cúrcuma, curumina, hepatoprotectora, hepatotóxicas.

INTRODUCCIÓN

Las plantas fueron utilizadas como alimento. No se conoce con exactitud cómo surgió la idea de usarlas como medicamentos. Probablemente el hombre empezara a probar plantas desconocidas con el fin de conocer nuevas especies que también se pudieran usar como alimento, y así, experimentar distintos efectos. De esta forma, el hombre adquirió cada vez más conocimiento sobre el uso de las plantas y de manera oral se fue transmitiendo a las diferentes civilizaciones ¹.

El origen de la Medicina Natural y tradicional (MNT) está íntimamente unido al de la humanidad y a la historia del hombre en su lucha por la supervivencia. Está considerada como la especialidad que incluye un conjunto de métodos y técnicas terapéuticas que consisten en restablecer el equilibrio en el individuo y entre él y el universo ².

Cúrcuma longa es la especie más conocida pertenece a la familia Zingiberaceae y la más utilizadas dentro del género Cúrcuma, aunque existe una amplia diversidad de especies, ubicadas en diferentes latitudes. El volumen de mercado de cúrcuma es de 1.05 millones de toneladas métricas en todo el mundo al 2017 de acuerdo a Statista³. El mayor país productor de Curcuma es la India, que produce aproximadamente el 90% de la Curcuma del mundo con ventas de 182,53 millones de dólares sólo al 2017³. Sangli, ciudad al sur de la India, es uno de los mayores productores de esta planta y cultivan sus rizomas para su empleo como especia como colorante en alimentos, cosmética y medicamento herbario por los beneficios reportados en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades⁴.



Esta planta es conocida comúnmente con el nombre de guisador, palillo y cúrcuma. Es una planta herbácea, perene, rizomatosa de aproximadamente 1 m de alto; rizoma con un cuerpo principal globuloso u ovoide (Anexo), denominado "bulbo a cúrcuma redonda", de la cual salen uno o varios rizomas secundarios en forma de dedos largos 5-8 cm denominados "dedos" a "cúrcuma larga". La raíz, tiene cada 3 o 4 cm bandas circulares ⁵.

En Cuba se conoce la Curcuma en las zonas montañosas de las provincias de Pinar del Río y Santiago de Cuba ⁶. Necesita temperaturas de entre 20 y 30°C y una considerable pluviosidad para prosperar, sobre todo para los siete a diez meses de cultivo. Necesita altos niveles de luz para crecer, por lo que se encuentra en campos abiertos. Crece mejor en suelos francos, fértiles y bien drenados con pH ligeramente ácido (5 a 6)⁷. En nuestro país su cultivo se ha extendido nacionalmente a medida que se van conociendo sus diferentes usos y hoy la podemos encontrar en diferentes regiones del país incluyendo la región central donde existen grandes extensiones de cultivo⁷.

El rizoma de la Cúrcuma fue adoptado como producto medicinal por el Comité de Productos Medicinales Herbales (Committee on Herbal Medicinal Products, USA) el 12 de noviembre de 2009 ⁸.

La información etnobotánica refiere diversos usos de *Cúrcuma longa* en la medicina popular, en fitoterapia se prepara una infusión de rizoma contra las afecciones hepáticas y vesiculares, los rizomas molidos son usados como cataplasma en contusiones en la espalda, también es empleada para el tratamiento de amenorrea, constipación crónica, diabetes, desórdenes hepáticos, hipotensión arterial y cardiotónico, hemorragia uterina y venas varicosas⁵.

La cúrcuma contiene muchos curcuminoides, sin embargo el principal es la curumins, compuesto activo, que se encuentra en un 77%, con dos completos específico reportados, Desmethoxicurcumina en un 17%, Bisdemetoxicurcumina en 3 a 6% y el restante la Ciclocurcumina^{9, 10}. La curumina es principalmente soluble en dimetilsulfóxido (DMSO), etanol a acetona, sin embargo, es prácticamente insoluble en agua. Además en soluciones básicas la curumins actúa como donador de electrones mientras que en condiciones ácidas y neutras actúa como donante de átomos de hidrógeno potente predominando la forma ceto⁹.



Los estudios farmacocinéticos realizados en animales han demostrado que el 40-85% de una dosis oral de curumina pasa a través del tracto gastrointestinal sin cambios, metabolizándose la mayoría por la mucosa intestinal y el hígado presentando una baja tasa de absorción, siendo conveniente la investigación de variaciones de las moléculas para incrementar su biodisponibilidad en el organismo¹¹.

Por todo lo antes planteado, vale investigar sobre las acciones farmacológicas de esta planta, teniendo en cuenta que la fitoterapia, en estos tiempos es una alternativa terapéutica ampliamente distribuida, aceptada y sin duda alguna, mucho más económica que las terapias convencionales. Por todo lo anterior, se realizó una revisión bibliográfica sobre las principales aplicaciones terapéuticas de la *Cúrcuma longa*, se profundizó en el uso como protector del tejido hepático.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica de las principales aplicaciones terapéuticas de *Cúrcumalonga*. Para ello. Se ejecutaron diversas búsquedas en materiales impresos y digitales a partir de las consultas del catálogo online de la biblioteca virtual de Infomed, en bases de datos generales, específicas de Cuba y multidisciplinarias, así como las revistas digitales certificadas. Entre los buscadores generales se consultó Google académico, en buscadores especializados en medicina en idioma inglés DOAJ Directory of Open Access Journals y en idioma español ELSEVIER (Libros y Revistas de medicina y ciencias de la salud) y Medlaine Plus, además bases de datos Cumed, Pubmed, Scielo Regional, ScieloPublicHealth, Farmacopea, Vademecum, Google Books y diversos libros de apoyo relacionados con el uso de la Medicina Natural y tradicional. Por otro lado, se ha realizado un análisis y revisiones de artículos relacionados con experimentos en los cuales se administra la cúrcuma para poder contemplar la eficacia terapéutica de dicha especie y su posible actividad en el ámbito sanitario.



DESARROLLO

Los productos naturales son considerados fuentes únicas de fácil disponibilidad y accesible a toda la población para el tratamiento y prevención de diversas enfermedades.

Recientes investigaciones en relación a la cúrcuma revelan propiedades tales como cicatrizantes, antiulceroso, protector digestivo, hepatoprotectora, y lo último previene el daño celular inhibiendo a las células cancerígenas con ingestas de extractos acuosos donde se relaciona a los flavonoides como agente principal de dicha actividad^{12, 13}.

Por otra parte, se menciona que la cúrcuma tiene relevancia significativa en el estrés oxidativo similar a la vitamina E y que a la vez previene de la peroxidación lipídica tanto a nivel microsomal hepático y en los eritrocitos^{12, 14}

Reportan que la cúrcuma tiene una función principal en la protección del tracto gastrointestinal con su metabolito principal la curumina, a la vez se hace referencia que: "inhibe la activación de varios factores de transcripción que juegan un papel clave en la inflamación de los intestinos, como son el factor nuclear Kappa- β (NF- κ β) o las β -catequinas". La cúrcuma ha "sido utilizada desde tiempos ancestrales frente a gastritis o acidez ya que ayuda a aumentar la secreción de una capa de moco digestivo (mucinas) y bicarbonato que protege las paredes del estómago. También estimula el flujo biliar hacia el intestino, lo cual mejora la digestión de las grasas de la dieta"¹⁵.

Cúrcuma longa L. ha mostrado ser potencialmente terapéutica contra una enorme diversidad de diferentes tipos de cáncer, incluyendo leucemia, cánceres gastrointestinales, cánceres genitourinarios, cáncer de mama, de ovario, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, melanoma, sarcoma y cáncer en neuronas¹⁶. Una molécula clave en la decisión de la célula en no convertirse en una célula cancerígena es la molécula p53, un regulador crítico en muchos procesos celulares como la respuesta celular al daño del ADN, la estabilidad genómica. Como un supresor de tumor, p53 funcional activa la transcripción de genes, tales como p21WAF1 y BAX para inducir el proceso de apoptosis, inhibición del crecimiento de células con daño en el ADN o las células cancerosas. Estudios han mostrado que la curumins regula positivamente la fosforilación de la serina de p53 por lo que su vida media



aumenta y por tanto su concentración induciendo la apoptosis en células de cáncer de colon ¹¹.

El hígado es un órgano que regula numerosos procesos fisiológicos en el cuerpo humano, cumple una función encomiable en el metabolismo de agentes endógenos y exógenos, y se ve afectado por varios procesos inflamatorios, infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, procesos autoinmunes, defectos genéticos, alcohol, además, el uso de ciertas drogas terapéuticas como los antimaláricos, antituberculosis, anticonceptivos orales, analgésicos y antidepresivos^{17,18}, provocando enfermedades como la insuficiencia hepática aguda, la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, hepatitis crónica, colestasis crónica, hígado congestivo crónico y enfermedades metabólicas¹⁹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que un 5.9% de todas las muertes a nivel mundial es ocasionada por el uso y abuso en el consumo de fármacos como: benzodiazepinas, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sin dejar de mencionar el consumo de alcohol ²⁰. Como ya es de conocimiento el paracetamol es uno de los fármacos más usados por sus propiedades analgésicas y antipiréticas, su bajo costo y amplia disponibilidad, ha llevado a casos frecuentes de sobredosis y complicaciones ocasionando hepatotoxicidad.

Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 20% de habitantes que se realizan un trasplante hepático es a consecuencia de la intoxicación aguda por paracetamol, sin embargo existen países como Irlanda o Reino Unido donde se alcanza un 58% y 28% ²¹. En España según el informe oficial del Sistema Nacional de Salud del año 2016, se produjeron 458 intoxicaciones agudas por paracetamol ²².

En Estados Unidos, 60 millones de personas consumen paracetamol de forma semanal, de los cuales 30.000 personas ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos por fallo hepático provocado por la intoxicación aguda por paracetamol ²³. El 29% de pacientes requieren un trasplante hepático, debido a los daños causados por el uso de este medicamento. El 53 % de pacientes con



insuficiencia hepática aguda y fallo hepático, indican haber consumido paracetamol sin ninguna prescripción médica²⁴.

En el Perú, la cirrosis hepática causada por el uso y abuso de fármacos como las benzodiacepinas, antidepresivos y los AINES, se ubica en el 5to lugar con una tasa de mortalidad de 9,48 por 100,000 habitantes, además la primera causa de demanda efectiva de hospitalización y una de las principales consulta externas registradas en el servicio de Gastroenterología ²⁵.

En Cuba, en el 2018 y 2019, las defunciones por cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas del hígado, fueron de 1777 y 1939 defunciones, respectivamente, ocupando la novena causa de muerte en nuestro país. En Pinar del Río estas enfermedades, en el año 2019 ocuparon la novena causa de muerte, para una tasa bruta de 18,0 por cada 100 000 habitantes²⁶.

La hepatotoxicidad es el daño hepático originado por la exposición a un medicamento u otro agente no farmacológicos. La idiosincrasia, edad, género, consumo de alcohol, tabaquismo, enfermedades hepáticas previas subyacentes, factores genéticos y ambientales se consideran factores de riesgo²⁷.

La intoxicación por paracetamol depende de la dosis que ingiera el paciente, puede ir desde síntomas muy sutiles hasta una necrosis de los hepatocitos. No es en si la molécula de paracetamol la que produce hepatotoxicidad, sino la producción de metabolitos activos²⁸. El hígado es capaz de metabolizar la N-acetil-p-aminofenol y sus metabolitos activos, desechándolos sin ocasionar lesión. Aproximadamente un 85-90% del paracetamol es metabolizado por la UDP glucuronil transferasa (UGT) y la sulfotransferasa (SULT) para ser excretado en la orina. Otro 2% es excretado sin cambios en la orina y menos de un 10% es metabolizado por el sistema del citocromo p 450(principalmente por el CYP2E1) en el metabolito activo N-acetil-p benzoquinoneimina (NAPQ1) ²⁸. En condiciones normales elNAPQ1 es conjugado por el glutatión hepático (GSH) para formar cisteína no tóxica y metabolitos de mercapturato que son excretados en la orina. ²⁹. Las altas dosis de paracetamol, la ingesta crónica de alcohol y la malnutrición; generan una disminución del GSH disponible, ocasionando la persistencia de NAPQ1con el consiguiente daño hepático³⁰.

La elevada producción de NAPQ1 va a ocasionar una depleción del glutatión, dejando libre mayor cantidad de este metabolito activo; el cual se va a unir de



forma covalente con el grupo sulfhidrilo de las proteínas celulares, especialmente las de la mitocondria. Resultando en estrés oxidativo, modulación del sistema innato del hígado y disfunción mitocondrial, que llevan a la necrosis del hepatocito²⁸. Las uniones de NAPQ1- proteínas mitocondriales generan estrés oxidativo, y con esto la producción de especies reactivas de oxígeno dentro de la mitocondria, que generan daño del ADN mitocondrial, apertura de transición de permeabilidad mitocondrial (MPT) y cesación en la producción de ATP. La liberación de estas proteínas mitocondriales y la cesación en la producción de ATP es lo que provoca la lesión celular. Además de la activación de las células de Kupffer genera la liberación de citoquinas y quimiocinas que reclutan neutrófilos y monocitos³⁰.

La zona 3 del hepatocito, haciendo esta área más vulnerable a la lesión y generando así la clásica lesión histológica de necrosis centro lobulillar, que se observa en la hepatotoxicidad por paracetamol²⁹. Otro mecanismo implicado en la lesión hepática, es la autofagia. En condiciones fisiológicas hay un bajo nivel de autofagia dentro de los hepatocitos, que juega un papel importante en el mantenimiento de la función de este órgano. Pero el estrés oxidativo y la acumulación de daño en las organelas puede inducir o inhibir la actividad autofagia, afectando la función hepática y llevando incluso a muerte celular³¹.

Tradicionalmente la Cúrcuma se ha empleado para ayudar a la función hepática y mejorar la ictericia, tanto en antiguos sistemas de medicina tradicional de la India, como en la China. La curumina aumenta el contenido de glutatión y su acción glutatión -s-transferasa en el hígado. Estas sustancias son protectoras claves frente al efecto dañino de las toxinas y los radicales libres. La curumina es un poderoso antioxidante que influye sobre la expresión de enzimas relacionadas con los procesos redox, como la glutatión -sintasa (GTS) o el citocromo P450 oxidasa (CYP-450), capaces de neutralizar las especies reactivas de oxígeno³². Evitan la activación de las células de Ito en el hígado y una reducción del tejido inhibidor de la metaloproteasa-1.



Se ha demostrado que la curcumina mejora los marcadores sistémicos del estrés oxidativo. Se habla de ella como un antioxidante "bifuncional" ya que por una parte es capaz de reaccionar directamente con las especies reactivas de oxígeno (ROS) e induce la síntesis de proteínas citoprotectoras y antioxidantes y por otra parte existe evidencia de que puede aumentar las concentraciones séricas de los antioxidantes, catalasa y GPx y de peróxidos lipídicos.

Por otra parte, la curcumina es un compuesto lipófilo, lo que lo convierte en un eficaz eliminador de radicales peroxil, por lo tanto, como la vitamina E, la curcumina también se considera un antioxidante que rompe cadenas.

La búsqueda de extractos, sustancias o moléculas para proteger al hígado de los efectos nocivos de sustancias hepatotóxicas, y/o contrarrestar las alteraciones en los mecanismos de defensa antiantirradicales libres es de suma importancia. El uso popular de productos naturales medicinales en la salud pueden proporcionar pistas para nuevas áreas de investigación, además de considerarlas como fuentes invaluable de productos farmacéuticos ³⁴.

CONCLUSIONES

La Medicina Natural y Tradicional es una parte importante y con frecuencia subestimada de la atención de salud. Se la practica en casi todos los países del mundo, y la demanda va en aumento. Tras la revisión de se concluye que la cúrcuma puede ser una alternativa terapéutica, además de suplementación frente al tratamiento de desórdenes fisiológicos tales como cáncer, alteraciones hepáticas, gastritis y úlceras .La Cúrcuma pudiera tener un efecto hepatoprotector frente a fármacos comúnmente usados, como el paracetamol. Su importancia terapéutica reside principalmente en la molécula de curumina, la cual puede sufrir variaciones y modificaciones para aumentar su potencia, actuar más cerca de la diana terapéutica y mejorar su absorción.

Los resultados obtenidos en esta investigación, contribuirán a la mejor comprensión de los estudios clínicos en los que se emplee este suplemento nutricional de Cúrcuma longa y con ello contribuirá a expandir el uso seguro y



eficaz en nuestro país, tan necesario en momentos donde la Medicina Natural y Tradicional y los derivados de productos naturales cobran gran valor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez Carrasco N. Curso gratis de Fitoterapia básica. 2017. Acceso 5/05/2021. Disponible en: <http://www.aulafacil.com/cursos/l14375/salud/terapia/fitoterapiabasica/> concepto-y-origen-de-la-fitoterapia Betancourt
2. Pulsan A, García Collado M, Fernández Ortega M, Torres Quiala M. Fitoterapia y apiterapia en la obra de José Martí. Revista Información Científica. 2015; 92(4):945-55. [Citado en mayo 2021]. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/212/1384>
3. Statista UC. Main export countries for turmeric worldwide 2017 | Statistic. Leading turmeric-exporting countries worldwide in 2017 (in million U.S. dollars). 2017
4. García- Herreiz AK, Valdes-Gonzalez T. Determinación de curcuminoides en capsulas de nutraceutico de *Cúrcuma longa* L., especie que crece en Cuba. Tesis de Licenciatura en Farmacia. Hospital Universitario General Calixto García- IFAL, 2018
5. Canelo-Saldaña P, Mendoza-Gardini Y, Villacrés Vallejo J, Aranda-Ventura J, González-Aspajo G. Análisis fitoquímico, actividad antioxidante y hepatoprotector del extracto acuoso liofilizado de *Curcuma longa* en lesiones hepáticas inducidas con tetraclorometano, en ratas albinas RevPeruMed Integrativa. 2017; 2(3):765-72.
6. Pulsan A, García Collado M, Fernández Ortega M, Torres Quiala M. Fitoterapia y apiterapia en la obra de José Martí. Revista Información Científica. 2015; 92(4):945-55. [citado 7 mayo 2021]. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/212/1384>
7. Valdés González T, Ochoa Martínez M, Falco Manso S, Garcia Herreiz AK, Almora Hernández E, García Cortés R, Lago Abascal V, González García K, Hernández Rivero Y, Tatsuo I, et al. Desarrollo y caracterización de un nutraceutico de *Cúrcuma longa* cosechada en Cuba. Arch. Hosp. Univ. "Gen.



- Calixto García" [Internet]. 2019 [citado 9 May 2021]; 7(1): [aprox. 14 p.].
Disponible en: <http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/357>
8. Saiz de Cos, P. Reduca (Biología). Cúrcuma I (Curcuma longaL.) Serie Botánica. 2014, 7 (2): 84-99,
 9. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (Curcuma longa), and its effects on health. CritRevFoodSci Nutr. 2017 Sep 2;57(13):2889–95
 10. Amalraj A, Pius A, Gopi S, and SG-J of traditional, 2017 undefined. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives–A review. Elsevier
 11. Rhizoma CLL. Assessment Report on Curcuma Longa L. Rhizoma. Eur Med Agency Eval Med Hum Use London. 2010
 12. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. M. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. Med Sur. [Internet]. 2013 [acceso 24 mayo 2021]; 20(3):161-168. Disponible en:<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=79284>
 13. Espinoza A, La Fuente K. Efecto Antimicrobiano, In Vitro del Extracto de Curcuma Longa L. (palillo) sobre Cepas de Staphylococcus Aureus, Escherichia Coli y Candida Albicans. [Tesis para optar el título Profesional de Químico Farmacéutico]. Arequipa – Perú: Universidad Católica de Santa María, 2017. [06 mayo 2021]; Disponible en:https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UCSM_c8e65508d29dceaf6de3e791023d9b05
 14. Zhu J. Curcumin and its oxidative degradation products: their comparative effects on inflammation. [Tesis para optar el Master de Ciencias de la Alimentación]. Universidad de Massachusetts Amherst, 2016. [acceso 19 mayo 2021]; Disponible en <https://scholarworks.umass.edu/cgi/viewcontent.cgi?ar>
 15. Toledo de Oliveira T, Nagem T, Rocha da Costa M, Marciano da Costa L, Magalhães N, Stringheta P, et al. Propiedades biológicas de los tintes naturales. Artículo de Revisión Ars Pharm. [internet]. 2004; [acceso 20 mayo 2021]; 45(1):5-20. Disponible en:<http://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/5104>



16. ANAND, P.Sundararam, C., Jhurani, S., Kunnumakkara, A.B., Aggarwal. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. *B.B.* 2008, Vol. 267.
17. TejadaCifuentes F. Hepatotoxicidad por fármacos. Vol.3, *Rev Clin Med Fam.* 2010.
18. AsquiLalón MDJ. Tesis de grado. Escuela Superior Politecnica de Chimborazo; 2012.
19. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny F, Ilias M, EricssonCB, Rozita N, Syed MN, Roja R, and Mohammad A. Curcumin in LiverDiseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective *Nutrients.* 2018 Jul; 10(7): 855
20. Organización Mundial de la Salud. (2013) Estrategia de la OMS Sobre Medicina Tradicional 2014-2023, Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
21. Pimpin L, Cortez Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify 62 prevention policies. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Sep [citado en mayo 2021]; 69(3):718–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818320579>
22. Álvarez González J. Los medicamentos más vendidos en España y la conducción de vehículos. *DibaCat* [Internet]. 2016; 2. Available from: <https://www.diba.cat/documents/467843/100291869/Medicamentos+y+conduccion.pdf/f7ab6163-0b9d-4fe1-9f71-68ed8ea5220c>
23. Barbier-Torres L, Iruzubieta P, Fernández-Ramos D, Delgado TC, Taibo D, Guitiérrez-de-Juan V, et al. The mitochondrial negative regulator MCJ is a therapeutic target for acetaminophen-induced liver injury. *Nat Commun* [Internet]. 2017 Dec 12 [cited 2021 May 4]; 8(1):2068. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29233977>
24. González Clavo T. Intoxicación Aguda por Sobredosis de Paracetamol. *UnivCantab - España* [Internet]. 2017; 31. Available from: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14092/GonzalezCalvo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>



25. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Clinical and epidemiological profile of cirrhosis in the liver unit at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017; 27(3):238–45.
26. Anuario estadístico de salud 2019. Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana 2020. ISSN: versión electrónica 1561-4433
<http://files.sld.cu/dne/files/2020/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
27. Cano P. A, Cifuentes P. L, Amariles P. Structured literature review of hepatic toxicity caused by medicines. *Rev ColombGastroenterol* [Internet]. 2017; 32(4):337–48. Available from: <https://doi.org/10.22516/25007440.177>
28. Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biology* 2018 Jul; 17:274-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.019>
29. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clinics in Liver Disease*. 2018 05; 22(2):325-346. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.01.007>
30. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *ArchivesofToxicology*. 2014 Dec 24; 89(2):193-199. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1432-2>
31. Shan S, Shen Z, Song F. Autophagy and acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*. 2018 06 06; 92(7):2153-2161. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2237-5>
32. Gryniewicz , G y Slifirski , P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochimica Polonica (ABC)* , 59 (2): 201-212, 2012
33. Wei Z, Liu N, Tantai X, Xing X, Xiao C, Chen L, et al. The effects of curcumin on the metabolic parameters of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Int*. 2018.
34. Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A, et al. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: Randomized Placebo-controlled Trial. *Phyther Res*. 2016 ;(June):1540–8.



ANEXO



Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.