



I Jornada Científica de Farmacología y Salud

La *Cúrcuma longa* .Una esperanza terapéutica

Curcuma longa: A therapeutic hope

Mirianna Gato Castillo,¹ Dianavell Morejón Rosales,² Rayza Hernández Díaz³

¹ Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Residente de primer año de Histología. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Ché Guevara de La Serna. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Cuba

<https://orcid.org/0000-0003-0562-2522>

² Especialista de primer grado en Medicina General integral e Histología. Profesor asistente. Aspirante a investigador. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Ché Guevara de La Serna. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Cuba

<https://orcid.org/0000-0001-7588-606X>

³ Especialista de primer grado en Medicina General integral e Histología. Profesor asistente. Aspirante a investigador. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Ché Guevara de La Serna. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Cuba

<https://orcid.org/0000-0003-4887-763X>

miriannagato@gmail.com

RESUMEN:

Introducción La *Cúrcuma (Curcuma longa L.)* es una planta de la familia Zingiberaceae originaria del sudeste asiático. Se conoce mundialmente como especie aromática. Uno de sus ingrediente activo, la curumina es responsable de su actividad biológica. **Material y método:** Se realizó una revisión bibliográfica de las principales aplicaciones terapéuticas de *Cúrcuma Longa L.* a través de diversas búsquedas en materiales impresos y digitales **Desarrollo:** Los completos fotoquímicos presentes en su rizoma anaranjado característico, los curcuminoídes, le confieren a esta planta importantes propiedades medicinales. Se conoce su actividad antibacteriana, antifúngica y antiparasitaria, pero su

actividad hepatoprotectora y antioxidante ha revolucionado la importancia de esta planta, resaltada por su capacidad de estabilizar membranas y prevenir la peroxidación lipídica. Es conocido que el paracetamol, medicamento antipirético y analgésico, ampliamente usado, a dosis inadecuadas tiene efecto hepatotóxico, evidenciado en la histopatología y en las alteraciones hepatofuncionales. **Conclusiones:** 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,

Palabras clave: cúrcuma; curumina; hepatoprotectora: hepatotóxico.

ABSTRAC:

Introduction: turmeric (*Curcuma longa* L.) is a plant of the Zingiberaceae family native to Southeast Asia. It is known worldwide as an aromatic species. One of its active ingredients, curumin, is responsible for its biological activity. **Material and method:** bibliographic review of the main therapeutic applications of *Curcuma Longa* L. through various searches in printed and digital materials. **Development:** the complete photochemicals present in its characteristic orange rhizome, curcuminoids, confer important medicinal properties to this plant. Its antibacterial, antifungal and antiparasitic activity is known, but its hepatoprotective and antioxidant activity has revolutionized the importance of this plant, highlighted by its ability to stabilize membranes and prevent lipid peroxidation. It is known that paracetamol, an antipyretic and analgesic drug, widely used, at inadequate doses, has a hepatotoxic effect, evidenced in histopathology and in hepatofunctional alterations. **Conclusions:** the results obtained in this investigation will contribute to a better understanding of clinical studies in those that use this nutritional supplement of turmeric longa and thereby contribute to expanding the safe and effective use in our country.

Keywords: turmeric, curumin; hepatoprotective: hepatotoxic.

INTRODUCCIÓN

Las plantas fueron utilizadas como alimento. No se conoce con exactitud como 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 civilizaciones¹.

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 universo².

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 Statista. El mayor país productor de cúrcuma es la India, que produce aproximadamente el 90% de la cúrcuma del mundo con ventas de 182,53 millones de dólares sólo al 2017^{3,4}

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, 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 circulares⁵.

En Cuba se conoce la curcuma en las zonas montañosas de las provincias de Pinar del Río y Santiago de Cuba⁶. 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). 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 2009⁸

Los 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 cardiopático, hemorragia uterina y venas varicosas⁵.

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 organismo⁹⁻¹¹.

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 anteriormente planteado nos propusimos realizar una revisión bibliográfica sobre las principales aplicaciones terapéuticas de la *Cúrcuma longa* y analizar si se puede considerar una alternativa como tratamiento ante el daño hepático producido por el paracetamol.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica de las principales aplicaciones terapéuticas de *Cúrcuma Longa L.* a través de diversas búsquedas en materiales impresos y digitales a partir de las consultas del catálogo on line 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.

DESARROLLO

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. 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 eritrocitos¹²⁻¹⁴

Reportan que la cúrcuma tiene una función principal en la protección del tracto gastrointestinal con su metabolito principal la curumina. 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.¹⁶ 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. Estudios han mostrado que la curumina 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 colon¹¹.

El hígado es un órgano que regula procesos fisiológicos y se ve afectado por varios procesos inflamatorios, infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, procesos autoinmunes, defectos genéticos, alcohol, 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 alcohol²⁰. 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% . En España según el informe oficial del Sistema Nacional de Salud del año 2016, se produjeron 458 intoxicaciones agudas por paracetamol ²¹⁻²².

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 paracetamol²³. 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 benzodiazepinas, 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 consultas externas registradas en el servicio de Gastroenterología²⁵.

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 previa subyacente, 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 p450(principalmente por el CYP2E1) en el metabolito activo N-acetil-pbenzoquinoneimina(NAPQ1)²⁸. En condiciones normales El NAPQ1 es conjugado por el glutati6n 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 cr6nica de alcohol y la malnutrici6n; generan una disminuci6n del GSH disponible, ocasionando la persistencia de NAPQ1 con el consiguiente da6o hepático³⁰.

La elevada producci6n de NAPQ1 va a ocasionar una depleci6n del glutati6n, dejando libre mayor cantidad de este metabolito activo; el cual se va a unir de forma

covalente con el grupo sulfhidrilode las proteína celulares,especialmentelas de la mitocondria. Resultando en estrés oxidativo³⁰.

Tradicionalmente la cúrcuma se há empleado para ayudar a la función hepática y mejorar la ictericia, tanto em antiguos sistemas de medicina tradicional de la India, como en la China. La curumins 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 espresión de enzimas relacionadas con los procesos redox, como la glutatión –sintasa (GTS) o el citocromo P450oxidasa (CYP-450), capaces de neutralizar las especies reactivas de oxígeno.

Recientemente, se ha propuesto que, la curumina tiene actividad sobre la composición de la microbiota intestinal. Ello ha sido observado particularmente en el tratamiento de Hígado graso no alcohólico (NAFLD), particularmente porque se há establecido una estrecha relación entre desórdenes de la microbiota intestinal y el desarrollo de NAFLD.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 anti-radicales 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 farmacéuticos³¹

CONCLUSIONES

La Medicina Natural y tradicional es una parte importante y con frecuencia subestimada de la atención de salud. Se le practica en casi todos los países del mundo, y la demanda va en aumento.Tras la revisión 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 comumente usados, como el paracetamol. Su importancia terapéutica reside principalmente en la molécula de curumina, la cual puedes 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 ejecución de un estudio preclínico encaminado al estudio de la curcumina como hepatoprotector que se encuentra en la fase de aprobación en el Consejo Científico y a la mejor comprensión de los estudios clínicos en los que se emplee y con ello contribuir a

expandir el uso seguro y eficaz en nuestro país, tan necesario en momentos en los cuales 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/114375/salud/terapia/fitoterapiabasica/> concepto-y-origen-de-la-fitoterapiaBetancourt
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. Garcia- Herreiz AK, Valdes-Gonzalez T. Determinacion de curcuminoides en capsulas de nutraceutico de *Curcuma longa* L., especie que crece en Cuba. Tesis de Licenciatura en Farmacia. Hospital Universitario General Calixto Garcia- 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 *Curcuma 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). *Curcuma* I (*Curcuma longa* L.) 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/resumenl.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. Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por fármacos. Vol.3, *Rev Clin Med Fam.* 2010.
18. Asqui Lalón MDJ. Tesis de grado. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2012.

19. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny F, Ilias M, Ericsson CB, Rozita N, Syed MN, Roja R, and Mohammad A. Curcumin in Liver Diseases: 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. Univ Cantab - 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 Colomb Gastroenterol [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. *Archives of Toxicology*. 2014 Dec 24; 89(2):193-199. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1432-2>
31. Gryniewicz G, Slifirski P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochimica Polonica (ABC)*, 59 (2): 201-212, 2012