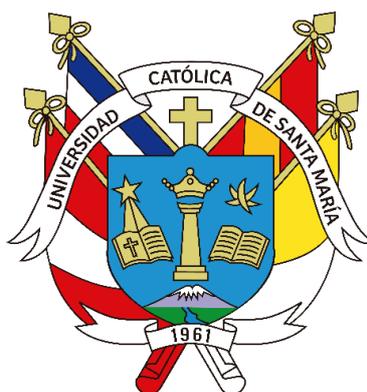


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**METABOLITOS SECUNDARIOS DE PLANTAS CON EFECTO
HEPATOPROTECTOR: REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2017-2021**

Tesis presentada por la Bachiller:

Chávez Salazar Giannina Irene

Para optar el título profesional de:

Química Farmacéutica

Asesor:

PhD., Villanueva Salas, José Antonio

Arequipa – Perú
2023

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 27 de Junio del 2023

Dictamen: 007059-C-EPFyB-2023

Visto el borrador del expediente 007059, presentado por:

2005200752 - CHAVEZ SALAZAR GIANNINA IRENE

Titulado:

METABOLITOS SECUNDARIOS DE PLANTAS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR: REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2017-2021.

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29213630 - CARDENAS GARCIA JAIME DANTE
DICTAMINADOR**



**29520165 - TORRES VELA FERNANDO ANTERO
DICTAMINADOR**



**44327250 - MEDINA PEREZ JEANETH MARISOL
DICTAMINADOR**



METABOLITOS SECUNDARIOS DE PLANTAS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR: REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2017-2021

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

6%

FUENTES DE INTERNET

7%

PUBLICACIONES

7%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	5%
2	repositorio.upt.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	theinterstellarplan.com Fuente de Internet	1%
4	www.wjgnet.com Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

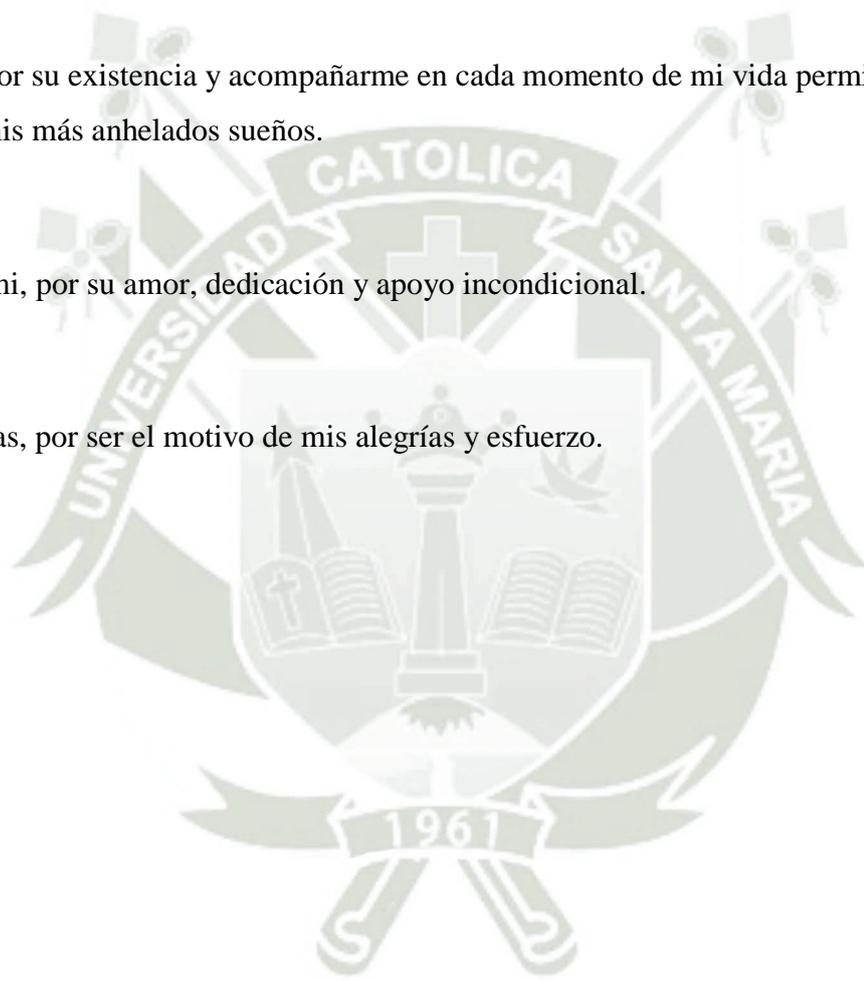
Apagado

Dedicatoria

A Dios, por su existencia y acompañarme en cada momento de mi vida permitiendo que alcance mis más anhelados sueños.

A mi mami, por su amor, dedicación y apoyo incondicional.

A mis hijas, por ser el motivo de mis alegrías y esfuerzo.



Agradecimiento

A mi asesor de Tesis, Dr. José A. Villanueva Salas, por su apoyo a lo largo de la carrera quien contribuyó en mi formación profesional, con la paciencia y humor que lo caracteriza.

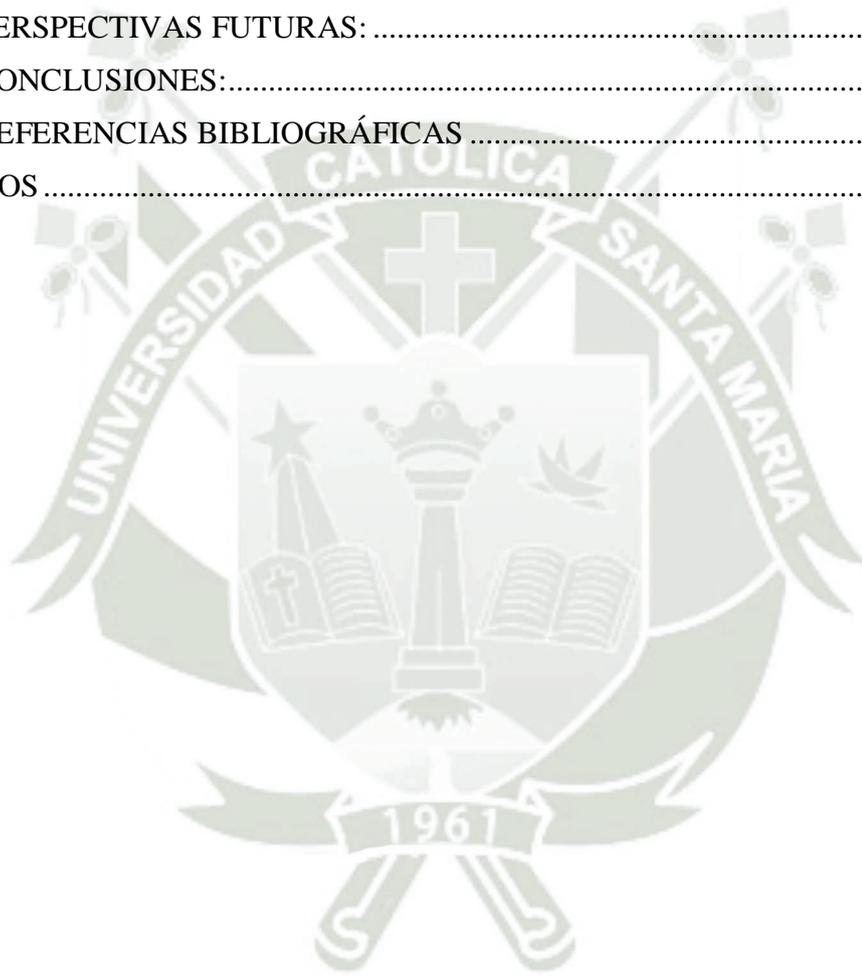


INDICE

INDICE.....	I
Índice de figuras	IV
Lista de abreviaturas	V
RESUMEN	VII
ABSTRACT	IX
1. INTRODUCCIÓN:.....	1
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	3
3. JUSTIFICACIÓN	4
4. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	5
5. METODOLOGÍA.....	5
6. CUERPO DE LA REVISIÓN:.....	6
6.1. PLANTAS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR.....	7
6.2. PRINCIPALES PLANTAS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR.....	14
6.2.1 <i>Juniperus phoenicea</i> L.....	14
6.2.1.1 Descripción botánica	14
6.2.1.2 Distribución	14
6.2.1.3 Etnobotánica	14
6.2.1.4 Componentes principales	14
6.2.1.5 Farmacología	15
6.2.2.1 Descripción botánica	15
6.2.2.2 Distribución	16
6.2.2.3 Etnobotánica	16
6.2.2.4 Componentes principales	16
6.2.2.5 Farmacología	16
6.2.3 <i>Passiflora subpeltata</i> Ortega	17
6.2.3.1 Descripción botánica	17
6.2.3.2 Distribución	17
6.2.3.3 Etnobotánica	18
6.2.3.4 Componentes principales	18
3.2.3.1. Farmacología	18
6.2.4 <i>Morus alba</i> L.	19
6.2.4.1 Descripción botánica	19
6.2.4.2 Distribución	19

6.2.4.3	Etnobotánica	19
6.2.4.4	Componentes principales	19
6.2.4.5	Farmacología	20
6.2.5	<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.....	21
6.2.5.1	Descripción botánica	21
6.2.5.2	Distribución	21
6.2.5.3	Etnobotánica	21
6.2.5.4	Componentes principales	22
6.2.5.5	Farmacología	22
6.2.6	<i>Lonicera caerulea</i> L.	22
6.2.6.1	Descripción botánica	22
6.2.6.2	Distribución	22
6.2.6.3	Etnobotánica	23
6.2.6.4	Componentes principales	23
6.2.6.5	Farmacología	23
6.2.7	<i>Moringa oleifera</i> Lam.	24
6.2.7.1	Descripción botánica	24
6.2.7.2	Distribución	24
6.2.7.3	Etnobotánica	25
6.2.7.4	Componentes principales	25
6.2.7.5	Farmacología	25
6.2.8	<i>Tylophora indica</i> (Burm f.) Merill.	26
6.2.8.1	Descripción botánica	26
6.2.8.2	Distribución	26
6.2.8.3	Etnobotánica	26
6.2.8.4	Componentes principales	26
6.2.8.5	Farmacología	27
6.2.9	<i>Terminalia bellirica</i> (Gaertn.) Roxb.....	27
6.2.9.1	Descripción botánica	27
6.2.9.2	Distribución	28
6.2.9.3	Etnobotánica	28
6.2.9.4	Componentes principales	28
6.2.9.5	Farmacología	28
6.2.10	<i>Vernonia amygdalina</i>	29
6.2.10.1	Descripción botánica	29

6.2.10.2	Distribución.....	29
6.2.10.3	Etnobotánica	29
6.2.10.4	Componentes principales.....	30
6.2.10.5	Farmacología	30
6.3.	METABOLITOS SECUNDARIOS DE LAS PLANTAS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR	31
6.4.	MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR DE PLANTAS	42
7.	PERSPECTIVAS FUTURAS:	47
8.	CONCLUSIONES:.....	48
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
	ANEXOS	66



Índice de figuras

Figura 1. Flujograma de las etapas de selección de los artículos de interés.....	6
Figura 2. Nube de palabras, metabolito más abundante.....	38
Figura 3. Analisis del mapa de red en VOSviewer, basado en la co-ocurrencia de palabras sobre los metabolitos más importantes con efecto hepatoprotector.....	39
Figura 4. Visualización de la red en VOSviewer, señalando quercetina como metabolito hepatoprotector de mayor incidencia en las plantas de la revisión.....	40
Figura 5. Visualización de la red en VOSviewer, señalando la actividad antioxidante propia de la mayoría de metabolitos secundarios.....	41
Figura 6. Visualización de la red en VOSviewer, señalando el metabolito con más propiedades de interés farmacológico.....	41
Figura 7. Distribución del número de co-ocurrencia o repetición en las plantas revisadas de metabolitos secundarios con efecto hepatoprotector.....	42
Figura 8. Mecanismo de acción estrés oxidativo, estrés nitrosativo, activación factor 2.....	47

Lista de abreviaturas

- **3-MA:** 3-metiladenina
- **ACC:** Acetil-CoA carboxilasa
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AEJP:** Extracto de *Juniperus phoenicea* L.
- **AKT:** Proteína quinasa B
- **ALAT:** Alanina aminotransferasa
- **ALEO:** Aceites esenciales de *Albizia lebbbeck* (L.)
- **ALP:** Fosfatasa Alcalina
- **ALT:** Alanina transaminasa
- **AMPK:** proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina
- **AMPK α :** Proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina α
- **ARE:** Elemento de respuesta oxidante
- **ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero
- **AST:** Aspartato aminotransferasa
- **ATP:** Adenosín trifosfato
- **BA:** Ácido betulínico, principal constituyente del fruto de *Ziziphus jujuba*
- **C57BL/6:** segunda especie de ratón en tener publicado su genoma.
- **Ca²⁺:** Cation calcio
- **CCl₃:** Triclorometilo
- **CCl₄:** Tetracloruro de carbono
- **CMP5:** 6 β ,10 β ,14 β -trimetilheptadecan-15 α -olil-15-O- β -D-glucopiranosil-1,5 β -olida; glucósido de vernoniaolida, metabolito de la corteza del tallo de *Vernonia amigdalina*
- **DCF:** Diclofenaco
- **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2
- **EH:** Enfermedades Hepáticas
- **EHA:** Enfermedad Hepática Alcohólica
- **EHGNA:** Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico
- **Eth:** Acetato de etilo de la fruta de *Terminalia bellirica*
- **FBG:** Glucosa en sangre en ayunas
- **GCLC:** Glutamato-cisteína ligasa compuesta de una subunidad catalítica
- **GCLM:** Glutamato-cisteína ligasa compuesta de una subunidad catalítica modificada

- **GGT:** Gamma-glutamil transferasa
- **HFD:** Compañía de biotecnología de protones de Shanghai
- **HMOX1:** Hemo oxigenasa-1
- **LDH:** Lactato deshidrogenasa
- **MLE:** Extracto de las hojas de *Morus alba*
- **MMS:** Metanosulfonato de metilo
- **NADPH:** Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
- **NQO1:** quinona oxidorreductasa 1
- **Nrf2:** Factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2
- **OH:** Hidróxido
- **PLE:** Extracto de *Lonicera caerulea*
- **PPAR:** Receptores activados por proliferadores peroxisómicos
- **PPAR α :** Receptor activado por proliferador de peroxisomas α
- **SREBP1:** Factor regulador de esteroles vinculante proteína-1
- **STZ:** Estreptozotocina
- **TG:** Triglicéridos
- **VHB:** Virus de la hepatitis B
- **VHC:** Virus de la hepatitis C
- **ZJL:** Extracto de hoja de *Ziziphus jujuba*
- **SIRT1:** Sirtuina 1

RESUMEN

El hígado y los hepatocitos toman un rol importante en la eliminación y desintoxicación. El daño hepático puede ser causado por xenobióticos, consumo de alcohol, malnutrición, infección, anemia y medicación. Es por ello que, las enfermedades hepáticas son clínicamente comunes y representan un problema de salud pública. Por consiguiente, las plantas medicinales juegan un papel clave en la salud humana, y alrededor del 80% de la población mundial en los países en desarrollo dependen del uso de la medicina tradicional basada en plantas. Su uso se debe a que producen cientos de miles de compuestos orgánicos de bajo peso molecular, entre ellos metabolitos secundarios. El presente estudio se basó en la identificación de metabolitos secundarios sintetizados por plantas con efecto hepatoprotector y se seleccionaron 62 artículos de interés, de los cuales 10 tuvieron doble referencia enfocada en *Silybum marianum* L., *Tetrapleura tetráptera*, *Passiflora subpeltata* Ortega, *Ziziphus jujuba* Mill. y *Moringa oleifera* Lam, las 3 últimas, así como las siguientes 7 plantas reportaron estudios farmacológicos que comprueban el efecto hepatoprotector por su alto contenido de metabolitos secundarios: *Juniperus phoenicea* L., *Albizia lebbek* (L.), *Morus alba* L., *Lonicera caerulea* L., *Tylophora indica* (Burm f.), *Merill*, *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb, *Vernonia amigdalina*, además las siguientes plantas presentaron mayor cantidad de metabolitos secundarios hepatoprotectores: *Prunus avium* L., *Prunus cerasus* L., *Calligonum arich* L. y *Daphne mucronata* Royle, entre otros. Identificando a los siguientes metabolitos secundarios con efecto hepatoprotector: quercetina, ácido quínico, catequina, kaempferol, ácido málico, ácido ursólico, ácido gálico, ácido cafeico, rutina, ácido betulínico, bellidifolina, magniferina, ácido elágico, ácido succínico, ácido oleanólico, ácido maslínico y ácido p-cumárico. Bajo este contexto, es necesario resaltar que el metabolito secundario silimarina, sintetizado por *Silybum marianum* L., es usado clínicamente por sus efectos

hepatoprotectores en la terapia complementaria de los trastornos hepáticos causados por diversos compuestos hepatotóxicos e infecciones virales, asimismo es empleado como metabolito estándar en investigaciones de plantas hepatoprotectoras. Por otro lado, según diversos estudios el *Plantago major* L (llantén), planta empleada en diferentes regiones, entre ellas por el departamento de Arequipa, posee múltiples beneficios, sobresaliendo su actividad hepatoprotectora, en contraste en esta revisión documental se identificó al *Plantago Ovata* Forsk (Llantén de la India), el cual ha demostrado actividad hepatoprotectora a nivel sérico de biomarcadores de enzimas hepáticas e histopatológicos, y se identificó a arabinosilano como metabolito secundario responsable de dicha actividad. Finalmente se concluye que, los resultados de esta revisión documental brindan un sustento teórico para discusiones sobre tratamientos alternativos a base de plantas medicinales, así como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades hepáticas, dado que las publicaciones de interés presentan diferentes perspectivas y estudios con resultados relevantes.

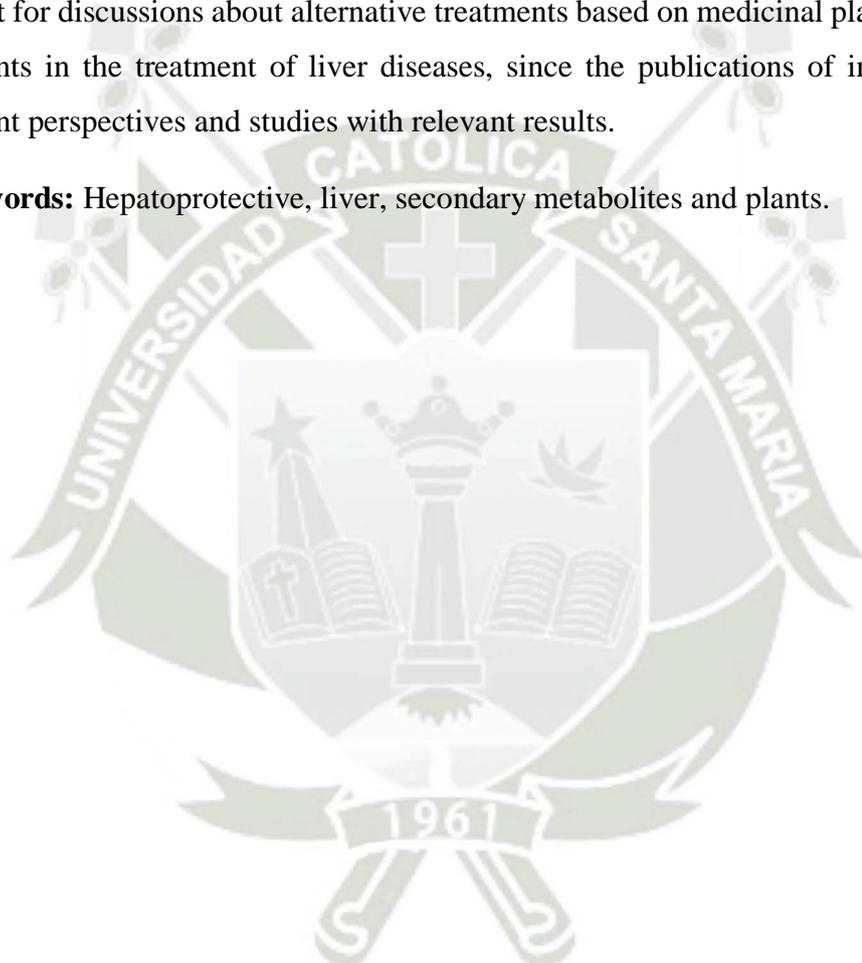
Palabras claves: Hepatoprotector, hígado, metabolitos secundarios y plantas.

ABSTRACT

The liver and hepatocytes take an important role in elimination and detoxification. Liver damage can be caused by xenobiotics, alcohol consumption, malnutrition, infection, anemia, and medication. Consequently, medicinal plants play a key role in human health, and around 80% of the world's population in developing countries depends on the use of traditional plant-based medicine. Its use is due to the fact that it produces hundreds of miles of low molecular weight organic compounds, including secondary metabolites. The present study was based on the identification of secondary metabolites synthesized by plants with a hepatoprotective effect and 62 articles of interest were selected, 10 of them had double reference focused on *Silybum marianum* L., *Tetrapleura tetraptera*, *Passiflora subpeltata* Ortega, *Ziziphus jujuba* Mill. and *Moringa oleifera* Lam, the last 3 as well as the following 7 plants reported pharmacological studies that prove the hepatoprotective effect due to their high secondary metabolite content: *Juniperus phoenicea* L., *Albizia lebbek* (L.), *Morus alba* L., *Lonicera caerulea* L., *Tylophora indica* (Burm f.), *Merill*, *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb, *Vernonia amigdalina*. In addition, the following plants presented higher amount of hepatoprotective secondary metabolites: *Prunus avium* L., *Prunus cerasus* L., *Calligonum arich* L. y *Daphne mucronata* Royle, among others. Identifying the following secondary metabolites with hepatoprotective effect: quercetin, quinic acid, catechin, kaempferol, malic acid, ursolic acid, gallic acid, caffeic acid, rutin, betulinic acid, bellidifolin, magniferin, ellagic acid, succinic acid, oleanolic acid, acid maslinic and p-coumaric acid. In this context, it is necessary to highlight that the secondary metabolite silymarin, synthesized by *Silybum marianum* L., is used clinically for its hepatoprotective effects in the adjunctive therapy of liver disorders caused by various hepatotoxic compounds and viral infections, continuing to be used as standard metabolite in hepatoprotective plant research. On the

other hand, according to various studies, *Plantago major* L (llanten), a plant used in different regions, including the department of Arequipa, has multiple benefits, with its hepatoprotective activity standing out. In contrast, in this documentary review, *Plantago Ovata* Forsk was identified. (llanten from India), which has shown hepatoprotective activity at the serum level of biomarkers of liver enzymes and histopathology, and an arabinoxylan was identified as a secondary metabolite responsible for these activity. Finally, it is concluded that the results of this documentary review provide theoretical support for discussions about alternative treatments based on medicinal plants, as well as adjuvants in the treatment of liver diseases, since the publications of interest present different perspectives and studies with relevant results.

1Keywords: Hepatoprotective, liver, secondary metabolites and plants.



1. INTRODUCCIÓN:

El hígado es el órgano glandular más grande del cuerpo humano y se ubica en lo alto de la cavidad abdominal ocupando la mayor parte de la región hipocondrial derecha, extendiéndose hacia la región epigástrica. (1). Este órgano vital en el cuerpo es ante todo responsable del metabolismo de agentes endógenos y exógenos y está involucrado en múltiples procesos fisiológicos, como el metabolismo de la glucosa, de los lípidos, de los ácidos grasos, en la respuesta inmune, la desintoxicación, la secreción de citocinas y factores de crecimiento (2). De hecho, ningún otro órgano del cuerpo se acerca al hígado en cuanto a la variedad e intensidad de sus actividades metabólicas, sintéticas, hematopoyéticas e inmunológicas (1).

El hígado y los hepatocitos toman un rol importante en la eliminación de diversos químicos y antibióticos, el daño hepático puede ser causado por xenobióticos, consumo de alcohol, malnutrición, anemia y medicación, virus, drogas e infecciones (3). Es por ello que, las Enfermedades Hepáticas (EH) son clínicamente comunes y representan un problema de salud pública (2). Las EH, incluidas las infecciones por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) (4), la Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA) (5), la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) (6), la cirrosis, la insuficiencia hepática y el carcinoma hepatocelular, son las principales causas de muerte en todo el mundo (7).

La EHA está asociada a elevados índices de mortalidad (8) y aproximadamente 500 millones de personas en el mundo padecen una forma grave de trastornos hepáticos (9). La mayoría de las EH crónicas tienen un curso silencioso hasta el desarrollo de complicaciones. La cirrosis es la principal causa de muertes relacionadas con el hígado en nuestra región, por el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), seguida de consumo de alcohol (10). Así como la EHGNA es la segunda indicación más común para el trasplante de hígado (8).

Por consiguiente, las plantas medicinales juegan un papel clave en la salud humana, y alrededor del 80% de la población mundial en los países en desarrollo dependen del uso de la medicina tradicional basada en plantas (7,11), y son ellas, las que producen cientos de miles de compuestos orgánicos de bajo peso molecular, los cuales están clasificados en tres grupos generales: metabolitos primarios, que se requieren directamente para el crecimiento de las plantas; metabolitos secundarios, que ayudan en las interacciones

planta-ambiente; y hormonas, que regulan los procesos y el metabolismo del organismo (12). Las plantas poseen la capacidad de sintetizar diversos metabolitos secundarios, que se clasifican en cuatro grandes familias de moléculas de acuerdo a su ruta biosintética: flavonoides, esteroides y alcaloides (13).

Bajo este contexto, la exploración de plantas medicinales ha ganado la atención mundial para el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas las EH, debido a su potencial, eficacia y rentabilidad (14). Diversas plantas, incluidas *Pandanus amaryllifolius*, *Junellia spathulata*, *Andrographis paniculata*, *Commelina nudiflora*, *Dillenia suffruticosa*, *Elaeis guineensis*, *Lygodium microphyllum*, *Andanus amaryllifolius*, han sido reportados con un mecanismo de hepatoprotección. (3,15,16). En Arabia Saudita, el uso de la medicina herbaria pertenece a los pacientes con tratamiento de enfermedades tales como: cáncer, asma, enfermedades neurológicas y hepáticas, en torno al 55%, 80%, 42,3% y 90% respectivamente (17).

En este contexto, la α -amirina, el escualeno, el lupeol, el pirogalol y el 4-hidroxi-2-metilacetofenona han sido reportados como metabolitos secundarios sintetizados por *Neptunia triquetra* con actividad antiinflamatoria y hepatoprotectora. Ello se fundamentó en los cambios de las actividades de enzimas marcadoras tales como AST, ALT, ALP y GGT, lípidos totales y contenido de proteínas totales en el suero producto del daño hepático inducido por tetracloruro de carbono en ratas con extractos de *N. triquetra* (18).

Igualmente, el flavonoide rutina ha demostrado actividad hepatoprotectora en los extractos de *Cleome droserifolia* (19), dicha actividad se evaluó en las células HepG-2 dañadas con CCl₄, donde se determinó que, los niveles de transaminasas séricas volvían a la normalidad debido a la restauración de la integridad funcional de las membranas plasmáticas de los hepatocitos lesionados. Este metabolito también ha atribuido el efecto hepatoprotector a *Lycium europaeum* (20), Además, el ácido oleico demostró su efecto hepatoprotector al determinarse los niveles séricos de ALT, AST y ALP en ratones modelo con hepatotoxicidad inducida por paracetamol (21). Dicho metabolito ha sido identificado en los extractos de *Rumex abyssinicus* (22), *Aeginetia indica* (21), *Cardiospermum halicacabum* (23) y *Cassia fistula*, contribuyendo al efecto hepatoprotector de dichas plantas (24).

Otro flavonoide con efecto hepatoprotector es la quercetina, cuya capacidad protectora del hígado quedó demostrada con el extracto metanólico de *Zingiber roseum* contra el

deterioro hepático provocado con paracetamol en ratones, que fue similar a la de un medicamento hepatoprotector estándar y quedó en evidencia su mecanismo inhibidor de peroxidasa, antimutagénico, inhibidor de la NADPH oxidasa, agonista de la apoptosis y antioxidante (25). La quercetina también ha sido identificada en *Ocimum basilicum* (26), *Pulicaria incisa* (27) y *Matricaria chamomilla*, donde se evidenció una reducción significativa en los niveles de AST y ALT en ratones, a los que se le indujo daño hepático con 1,2-dimetilhidrazina (28).

También el glucósido aucubina es considerado un metabolito secundario con efecto hepatoprotector que prevalece en plantas medicinales tales como: *Eucommia ulmoides* Oliv., *Aucuba japonica* Thunb. y *Plantago asiatica* L. Su efecto hepatoprotector radica en mejorar la actividad lisosomal debido a la acumulación de lípidos hepáticos inducida por palmitato y la muerte celular (29), otro estudio reciente mostró que aucubina aumentó la expresión de Nrf2 y PPAR y promovió la fosforilación de acetil-CoA carboxilasa (ACC), AMPK α y AKT, lo que resultó en una reducción de la acumulación de lípidos, el estrés oxidativo y la inflamación en un modelo de EHGNA en ratones inducido por tiloxapol y en células 3T3L1 inducido por apolipoproteína C-III (30), también está relacionada a la supresión de la replicación del ADN del VHB (29).

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El hígado es el órgano parenquimatoso más grande que ejerce funciones metabólicas vitales. Las enfermedades hepáticas que conducen a cirrosis o cáncer hepático son cada vez más un desafío para la salud pública, siendo la tendencia actual, un aumento de dichas enfermedades causadas principalmente por cambios en la alimentación y en los hábitos de vida (31). El hígado también se puede ver afectado por xenobióticos y hepatotoxinas, además de infecciones virales y medicamentos. La mayoría de estos factores eventualmente resultan en una explosión de radicales libres que causan estrés oxidativo que afecta las funciones metabólicas del hígado (32).

La función del hígado como centro para el metabolismo de fármacos hace que el hígado tenga mayor riesgo de toxicidad (33). Según el informe de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, existen más de 900 tipos de medicamentos, toxinas y preparaciones que tienen el potencial de dañar el hígado y el 20-40% de los casos de insuficiencia hepática son causadas por drogas (34). Por lo tanto, es urgente la búsqueda de alternativas más seguras y con menos efectos secundarios. Las

plantas medicinales que producen una amplia diversidad de metabolitos secundarios, podrían ser útiles en este contexto (35). En particular, los medicamentos vegetales que son ricos en compuestos fenólicos, a menudo exhiben propiedades antioxidantes y hepatoprotectoras (36).

Diversos estudios han demostrado que el contenido de metabolitos secundarios que son antioxidantes, como fenoles, alcaloides, saponinas, esteroides, taninos y terpenoides puede desintoxicar el cuerpo, por lo que tienen el potencial de tratar EH (37,38). Para el desarrollo de un notable agente a base de hierbas para tratar diferentes enfermedades del hígado, las plantas medicinales deben ser validadas por sus propiedades, como la regeneración del hígado, la actividad antihepatotóxica y antiviral. Las plantas con las propiedades mencionadas anteriormente tienen que ser seleccionadas. Una sola planta no puede cumplir con todas las actividades deseadas. Es probable que una amalgama de varias fracciones y/o extractos herbales cumpla con las propiedades deseadas para tratar enfermedades hepáticas (39).

Los metabolitos secundarios poseen varios efectos prometedores para la salud, incluidos antiinflamatorios, antiartríticos, antiplaquetarios, antipiréticos, anticancerígenos, antivirales, antimicrobianos, antioxidantes, antiosteoporosis, antidiabéticos y hepatoprotectores (40,41). La presente investigación pretende realizar una revisión sistemática de los metabolitos secundarios que contribuyan con su efecto hepatoprotector a proteger al hígado, bloqueando la entrada de sustancias nocivas y mejorando el funcionamiento hepático, el estudio permitirá tener a disposición de la sociedad información actualizada que puede ser utilizada para el beneficio de la promoción de la salud (36). Bajo este contexto, el estudio tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de los metabolitos secundarios sintetizados por plantas con efecto hepatoprotector. Finalmente, la revisión también proporcionará una plataforma para futuras investigaciones referentes a metabolitos secundarios.

3. JUSTIFICACIÓN

Los enfoques propuestos en la presente investigación se encuentran acorde con el objetivo de salud y bienestar propuesto por la Organización de las Naciones Unidas (42). Desde el enfoque social, las EH son clínicamente comunes y representan un problema de salud pública. Las infecciones por el VHB y el VHC, la EHA, la EHGNA, la cirrosis, la insuficiencia hepática y el carcinoma hepatocelular en la actualidad se han convertido en

las causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y nacional, por esta razón el presente trabajo de investigación tiene como finalidad dar conocer a la sociedad los metabolitos secundarios de las plantas con efecto hepatoprotector, a su vez, estas podrían ser consumidas en forma de extractos para proteger al hígado.

Desde el punto de vista tecnológico, la presencia de diversos metabolitos secundarios, que exhiben un amplio rango de actividades biológicas, hecho que ha influido en el actual incremento de las investigaciones enfocadas en determinar cuáles son los componentes principales que otorgan estas propiedades, los metabolitos se encuentran principalmente en el aceite esencial y en los extractos de las plantas, que reportan actividades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes, así como hipolipemiantes. Bajo lo expuesto, esta investigación pretende aportar en la recopilación de información de estos metabolitos, los cuales podrían ser producidos a gran escala por la industria farmacéutica.

4. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

4.1. Objetivo general

Identificar los metabolitos secundarios sintetizados de plantas con efecto hepatoprotector.

4.2. Objetivos específicos

- Realizar una revisión sistemática de las plantas con efecto hepatoprotector.
- Revisar los metabolitos secundarios responsables del efecto hepatoprotector.
- Revisar los posibles mecanismos de acción hepatoprotector de los metabolitos secundarios.

5. METODOLOGÍA

La investigación sistemática se desarrolló a través del uso de la producción científica de metabolitos secundarios sintetizados por plantas en la base de datos científicos. Para ello, se analizaron los artículos científicos desde enero de 2017 hasta diciembre de 2021. La elección de la base de datos se debe al contenido de importantes revistas, así como al acceso abierto de estas investigaciones.

El análisis de artículos se realizó en tres etapas como se muestra en la figura 1, la primera fue evaluar los artículos relacionados al siguiente suscriptor “secondary plant metabolites with hepatoprotective effect” desde 2017 a 2021. La segunda etapa se basó en considerar

a los artículos investigación de acceso completo o acceso abierto. Finalmente, la tercera etapa se basó en leer los artículos los cuáles debían indicar el nombre de la planta que sintetiza el o los metabolitos secundarios y la ubicación del metabolito en la planta.

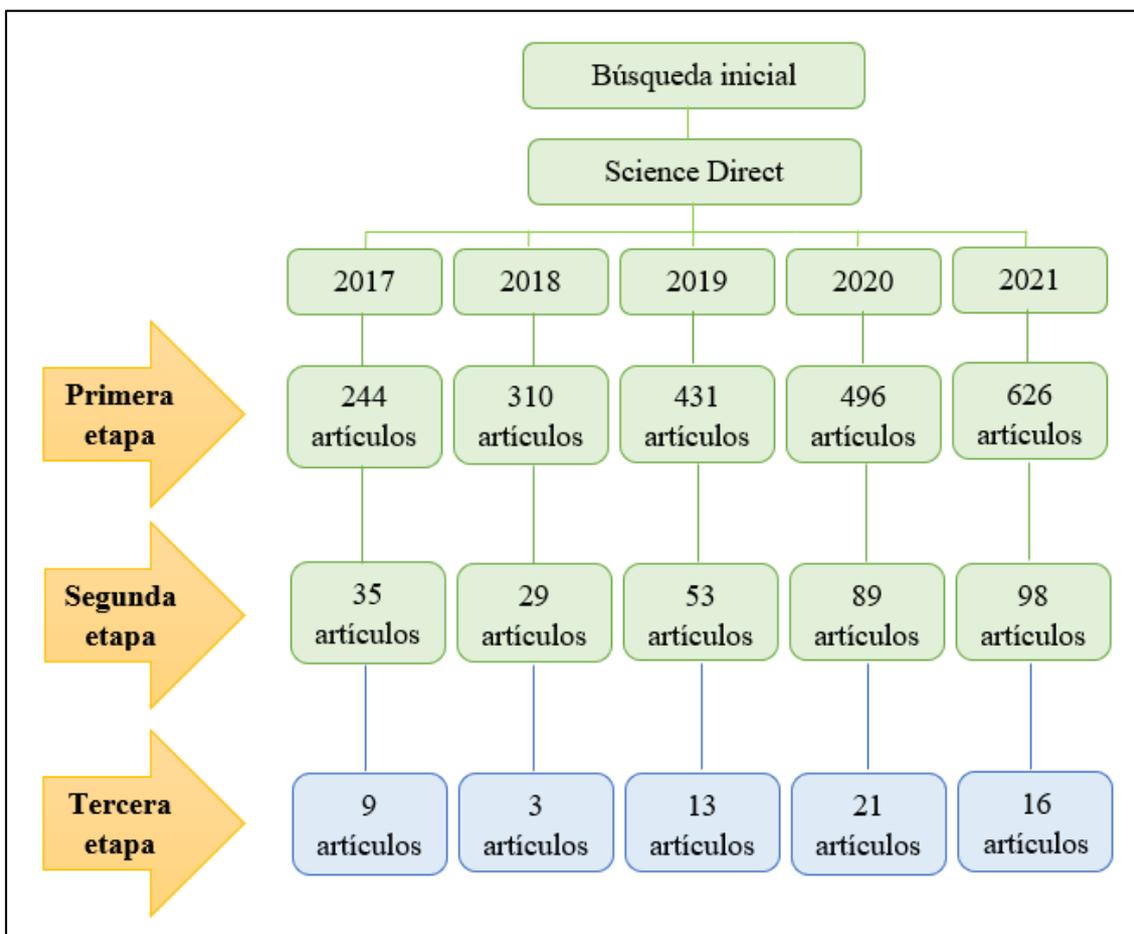


Figura 1. Flujograma de las etapas de selección de los artículos de interés.

Para el análisis de la información se utilizó la aplicación Mentimeter, la cual permite a los usuarios compartir conocimientos y crear presentaciones con anotaciones, encuestas o sesiones de lluvia de ideas.

Además, se creó un mapa basados en datos de red, construido usando la herramienta VOSviewer, que es un software para visualizar y explorar este tipo de mapas.

6. CUERPO DE LA REVISIÓN:

La búsqueda dio como resultado la selección de 2.107 publicaciones. Tras la evaluación de la segunda etapa se seleccionaron 304 investigaciones, sin embargo, durante la revisión de cada artículo se seleccionaron un total de 62 estudios, los mismo que dieron a conocer 58 plantas sintetizadoras de metabolitos secundarios con efecto hepatoprotector.

6.1. PLANTAS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR

Tabla 1. Plantas reportadas con efecto hepatoprotector

Nombre científico	Nombre común	Familia	Parte de la planta usada para la preparación	Estudio farmacológico	Referencia
<i>Juniperus phoenicea</i> L.	–	Cupressaceae	Fruto	Ratas Wistar albinas	(43)
<i>Albizia lebbek</i> L.	Siris indio, árbol de pulgas, frywoo, koko y Laback	Fabaceae	Flores	Ratas albinas macho Wistar	(44)
<i>Swertia chirayita</i> (Roxb.) Buch.	Chirata	Gentianaceae	Ramas y hojas	–	(45)
<i>Swertia decussata</i> Nimmo	–	Gentianaceae	Ramas y hojas	–	(45)
<i>Swertia bimaculata</i> (Siebold & Zucc.) Hook. F. & Thomson	Swertia doble manchado	Gentianaceae	Ramas y hojas	–	(45)
<i>Tetrapleura tetraptera</i>	Aridan y yanayan	Mimosaceae/ Fabaceae	Cáscaras del fruto	Ratas albinas macho Wistar	(46), (47)
<i>Glandora diffusa</i> (Lag.) DC Thomas	Scrambling-gromwell	Boraginaceae	Parte aérea	Células Caco-2	(48)

<i>Silybum marianum</i> L.	Cardo mariano	Asteraceae	Fruto y semilla	Células Hepa1c1c7/ Células de la línea celular PK-15	(49), (50)
<i>Ximenia americana</i> L.	Aceituna silvestre, ciruela agria o ciruela amarilla	Olacaceae	Hojas	–	(51)
<i>Polygonum orientale</i> L.	Cordón de cardenal	Polygonaceae	Fruto	Ratones	(52)
<i>Passiflora subpeltata</i> Ortega.	Granada de zorra, pasiflora blanca	Passifloraceae	Fruto fresco, hojas	Ratones albinos suizos	(53), (54)
<i>Morus alba</i> L.	Morera blanca	Moraceae	Raíces	Ratas wistar albinas	(55)
<i>Artemisia annua</i> L.	Artemisa dulce	Asteraceae	Hojas	Células HepG-2	(19)
<i>Cleome droserifolia</i> (Forssk.)	Volantines	Cleomaceae	Parte aérea	Células HepG-2	(19)
<i>Juniperus sabina</i> L.	Tuya rastrera	Cupressaceae	Parte aérea	Ratas	(56)
<i>Homalium zeylanicum</i> Benth	–	Salicaceae	Corteza de la planta	Ratas albinas	(57)

<i>Cnidocolus chayamansa</i> (McVaugh)	Chaya y espinaca mexicana	Euforbiáceae	Hojas y tallos	Ratones machos	(58)
<i>Calligonum arich</i> L.	–	Polygonaceae	Hojas, tallos y raíces	–	(59)
<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.	Holy Basil y tulsi	Lamiaceae	Raíces	–	(60)
<i>Lonicera caerulea</i> L.	Madreselva azul	Caprifoliaceae	Fruto	Ratones machos y células AML12	(61)
<i>Polygonatum cirrhifolium</i> (Wall.) Royle	Hoja enrollada y sello de salmón.	Ruscaceae	Rizoma	Ratones albinos suizos	(62)
<i>Anethum graveolens</i> L.	Eneldo	Apiaceae	Semillas	Ratas albinas macho Wistar	(63)
<i>Anthriscus nemorosa</i> (M. Bieb.) Spreng.	Perejil picudo, perifollo rugoso y perifollo picudo	Apiaceae	Raíces	–	(64)
<i>Panax ginseng</i> Meyer (ginseng)	Insam	Araliaceae	Raíces	Ratones machos	(65)
<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.	Jujube, jinjolero, jinjol y azofaifo.	Rhamnaceae	Fruto/ Hojas	Ratones	(66), (67)

<i>Aeginetia indica</i> L.	Salvaje	Orobanchaceae	Planta entera	Ratones albinos suizos	(21)
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	Carqueja	Asteraceae	Partes aéreas	Ratones suizos	(68)
<i>Melissa officinalis</i> L.	Toronjil	Lamiaceae	Hojas y tallo	Líneas celulares del cáncer colorrectal humano HCT 116 y HT 29, línea celular Vero y ratones	(69)
<i>Taraxacum officinale</i> L.	Diente de león	Compositae	Hojas y tallo	Líneas celulares del cáncer colorrectal humano HCT 116 y HT 29, línea celular Vero y ratones	(69)
<i>Urtica dioica</i> L.	Ortiga	Urticaceae	Hojas, tallo y raíces	Líneas celulares del cáncer colorrectal humano HCT 116 y HT 29, línea celular Vero y ratones	(69)
<i>Plantago Ovata</i> Forsk.	Llantén de la India	Plantaginaceae	Cáscara del fruto	Ratas albinas Wistar	(70)

<i>Tylophora indica</i> (Burm f.) Merrill.	Hierba de la golondrina emética	Asclepiadaceae	Hojas	Ratas albinas Wistar	(71)
<i>Thevetia peruviana</i> (Pers.) K.	Cascabela	Apocynaceae	Biomasa	–	(72)
<i>Moringa oleifera</i> Lam.	Marango y Árbol de baquetas	Moringaceae	Hojas y flores	Ratones	(73), (74)
<i>Polygonum multiflorum</i> Thunb.	Fotiteng	Polygonaceae	Raíces	–	(75)
<i>Andrographis paniculata</i> (Burm. F.)	Kalmegh	Acanthaceae	Biomasa aérea	–	(76)
<i>Ligustrum lucidum</i> WT Aiton	Ligustro brillante	Oleaceae	Fruto	Células HepG2	(77)
<i>Newbouldia laevis</i> (P. Beauv.)	–	Bignoniaceae	Raíces, tallos y hojas	–	(78)
<i>Endopleura uchi</i> (Huber) Cuatrec	Uchi amarillo	Humiriaceae	Corteza del tallo	Pez de cebra adulto	(79)
<i>Rhizophora mucronata</i> Lam.	Mangle rojo y mangle de raíz de bucle	Rhizophoraceae	Corteza del tallo	Ratones albinos suizos	(80)

<i>Passiflora leschenaultii</i> DC.	–	Passifloraceae	Fruto	–	(81)
<i>Piper umbellatum</i> L.	Caapeba, pariparoba,	Piperaceae	Hojas	Ratas albinas Wistar	(82)
<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck	Naranja dulce	Rutaceae	Fruto	Ratas Wistar	(83)
<i>Sonneratia apetala</i>	Keora	Lythraceae	Fruto	Ratones ICR	(84)
<i>Zingiber roseum</i> Rosc.	Angli Adrak	Zingiberaceae	Rizomas	Ratones albinos suizos	(25)
<i>Panax ginseng</i> CA Meyer	Ginseng coreano	Araliaceae	Flor	Ratones	(85)
<i>Rosa roxburghii</i> Tratt.	Jongx xob dol, Gherb jongx det bel tok	Rosaceae	Fruta	Ratones Kun- Ming	(86)
<i>Piper crocatum</i> Ruiz & Pav	Betel rojo	Piperaceae	Hojas	Células HepG2	(87)
<i>Terminalia bellirica</i> (Gaertn.) Roxb.	Microbálano	Combretaceae	Hoja y semilla	–	(88)

<i>Daphne mucronata</i> Royle	–	Thymelaeaceae	Hoja	Conejos	(89)
<i>Vernonia amygdalina</i> Del.	Amargosa Africana	Asteráceas	Hojas	Ratas	(90)
<i>Aphanamixis polystachya</i> (Wall.) R.	Pithraj	Meliaceae	Hoja	Ratas	(91)
<i>Syzygium jambos</i> L.	Pomarrosa	Myrtaceae	Corteza	Ratas Wistar	(92)
<i>Ricinus communis</i> Linn.	Ricino o Palma Christi	Euphorbiaceae	Hoja	Ratones	(93)
<i>Prunus armeniaca</i> L.	Albaricoque	Rosaceae	Fruto	–	(94)
<i>Aralia continentalis</i>	Árbol de angélica	Araliaceae	Raíces	Ratas albinas adultas	(95)
<i>Prunus avium</i> L.	Cerezas dulces	Rosaceae	Fruto	–	(96)
<i>Prunus cerasus</i> L.	Cerezas ácidas	Rosaceae	Hoja y frutos	–	(96)

6.2. PRINCIPALES PLANTAS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR

6.2.1 *Juniperus phoenicea* L.

6.2.1.1 Descripción botánica

Pertenece a la familia Cupressaceae, que comprende unas 70 especies en todo el mundo, *J. phoenicea* es un arbusto que crece en condiciones relativamente secas en dunas estabilizadas y acantilados costeros, pero también en laderas rocosas termófilas, afloramientos calcáreos y valles fluviales encajados; las plantas del género *Juniperus* se utilizan como especia y saborizante de bebidas alcohólicas, así como en cosmética (97). *J. phoenicea* tiene ramas erectas y hojas aciculares, crece hasta 8 m de altura (98).

6.2.1.2 Distribución

Es un arbusto de hoja perenne autóctono del norte de África, en la provincia de Aouinet de Tébesa (Argelia), además es una especie que se encuentra en diferentes regiones del mundo, pero también es común en la parte occidental de las regiones mediterráneas al sur de Europa (43).

6.2.1.3 Etnobotánica

Esta planta es considerada como una importante planta medicinal muy utilizada en la medicina popular argelina como diurético, estimulante, tónico estomacal, desinfectante pulmonar y depurativo, también se ha utilizado una decocción de las hojas y las bayas para tratar la diarrea, el reumatismo y la diabetes (43).

Para la preparación del extracto acuoso, se realiza cinco gramos del polvo de bayas secas de *J. phoenicea* en 50 ml de agua destilada y se hierve durante 15 min. Luego, el extracto se debe filtrar a través de papel de filtro Whatman (43).

6.2.1.4 Componentes principales

Los componentes más importantes identificados en las bayas de *J. phoenicea* son: diterpenoides, biflavonoides, lignanos, glucósidos de fenilpropano, dos glucósidos de furanona, glucósidos de norterpene y sesquiterpene. Existen diversos artículos que informan sobre la composición química de los aceites esenciales de hojas y bayas de *J. phoenicea* cultivadas en la cuenca del norte del Mediterráneo (43).

6.2.1.5 Farmacología

El efecto hepatoprotector de *J. phoenicea* se ha demostrado en veinticuatro ratas Wistar albinas macho de entre 8 y 9 semanas de edad con un peso promedio de 180–200 g. Se alojaron en jaulas a temperatura ambiente de 22 ± 2 °C y se mantuvieron en condiciones estándar de un ciclo de luz/oscuridad de 12 h y una humedad relativa mínima del 40%. Las ratas fueron alimentadas con un alimento estándar y se les ofreció agua. Después de la aclimatación durante 2 semanas, las ratas se dividieron en cuatro grupos, cada uno de los cuales contenía seis ratas: Grupo I (grupo de control): los animales sirvieron como control normal, Grupo II (grupo tratado con CCl₄): los animales que sirvieron como control tóxico recibieron administración intraperitoneal de CCl₄ (1 ml/kg PC, 1/1 en aceite de oliva), Grupo III (grupo tratado con CCl₄ + AEJP): animales tratados con AEJP a una dosis de 250 mg/kg de peso corporal por sonda oral y Grupo IV (grupo tratado con AEJP): los animales recibieron AEJP solo (250 mg/kg de peso corporal). Al final de los experimentos de 12 días, las ratas se sacrificaron por decapitación cervical. Se recogió la sangre y se centrifugó a 2 200 g durante 15 min. Las muestras de plasma se almacenaron a 20 °C para el análisis bioquímico de ASAT, ALAT, ALP, LDH, bilirrubina total, albúmina y proteína total. Los resultados, representados en el grupo que se administró CCl₄ el cual indujo un aumento significativo en las actividades enzimáticas de AST, ALT, ALP, LDH y los niveles de bilirrubina total en comparación con los del grupo de control normal. Por el contrario, los animales tratados con AEJP exhibieron una disminución significativa en las actividades de las enzimas AST, ALT, ALP, LDH y bilirrubina total en comparación con el grupo CCl₄. La concentración de albúmina y proteína total disminuyó en el grupo tratado con CCl₄ en comparación con el control y también con el grupo tratado con CCl₄+ Grupo AEJP. Además, no se encontraron diferencias significativas en estos parámetros bioquímicos entre el grupo control y el grupo tratado con AEJP (43).

6.2.2 *Albizia lebbek* (L.)

6.2.2.1 Descripción botánica

El género *Albizia*, abarca alrededor de 150 especies, en su mayoría árboles y arbustos nativos de rápido crecimiento que se encuentran principalmente en áreas tropicales y subtropicales. Adquiere una altura de 40 a 60 pies con un tronco grueso de 50 cm a 1 m de diámetro. La corteza es de color gris oscuro y se vuelve marrón oscuro a medida que

el árbol envejece, áspera, picada y fisurada, que puede separarse en hojuelas, de sabor ácido y astringente; las hojas son bipinnadas y los folíolos son de 3 a 9 pares de lados anchos y desiguales, de color verde brillante inicialmente, las flores son de color amarillo pálido o blanco, fragantes puntiagudas, se encuentran como un racimo axilar de 15-40 flores, fusionadas en la base y con puntas de color verde pálido, el estambre es más largo que la corola; las vainas contienen semillas y miden 20-30 cm de largo y 5 cm de ancho, son planas y de color amarillento pálido y contienen de 8 a 12 semillas; la pulpa que se encuentra en la vaina es astringente e insípida. Esta especie es conocida por sus múltiples usos, por ejemplo, su madera se utiliza para la fabricación de diferentes muebles e implementos agrícolas, la goma obtenida de su corteza cortada es un sustituto de la goma, las flores de *A. lebeck* son de color crema, parecidas a una mimosa, con estambres largos (99).

6.2.2.2 Distribución

Es nativa de Asia, sin embargo, el árbol fue importado a Arabia Saudita desde la India, hace años, como árbol ornamental, bien adaptado a las cálidas condiciones ambientales del estado de Najd en la región central de Arabia Saudita y actualmente se encuentra en India, Birmania, Sri Lanka, Bangladesh, incluido Pakistán (100).

6.2.2.3 Etnobotánica

En la medicina tradicional la corteza, flor, semillas y raíces de *A. lebeck* se utilizan en el tratamiento de la artritis, fractura de huesos, edemas, intoxicaciones, asma, bronquitis, enfermedad de la piel, resfriado y tos, picazón, prurito, cicatrización de heridas, lepra, malaria, gonorrea, abscesos, forúnculos y tumores abdominales (101). Las flores usualmente se usan por su efecto hepatoprotector, las mismas que deben ser secadas para ser trituradas y convertidas en polvo, para finalmente ser utilizadas en extractos (44).

6.2.2.4 Componentes principales

Entre los componentes se identificó las: saponinas, taninos, alcaloides, flavonoides, glucósidos, glucopiranosido, lactona de ácido acácico xilopiranosil, glucopiranosido, glucopiranosil y arabinopiranosil (100,102).

6.2.2.5 Farmacología

Para demostrar el efecto hepatoprotector de *A. lebeck* se han utilizado ratas albinas macho, las mismas que se asignaron al azar en cuatro grupos (5 animales cada uno). El

grupo IV se dividió en ocho subgrupos de cinco animales cada uno. El grupo I recibió solo solución salina normal y sirvió como control. Los grupos I–IV recibieron una dosis única de CCl_4 (1,25 ml/kg de peso corporal). El grupo II recibió tratamiento con CCl_4 solamente. Al grupo III se le administró silimarina a una dosis de 10 mg/kg. Los subgrupos fueron tratados con 200, 400 mg/kg del extracto total de las flores de *A. lebeck*, 50 y 100 mg/kg de las diferentes fracciones. El tratamiento comenzó 6 días antes del CCl_4 y continuó hasta el día siete. Después de los 7 días, a las 24 horas, los animales fueron sacrificados bajo anestesia con éter. Se recolectaron muestras de sangre por punción cardíaca y se separó el suero para evaluar los parámetros bioquímicos. Se estimaron cinco parámetros bioquímicos, AST, ALT, GGT, ALP y bilirrubina total, como reflejo de la función hepática. El estudio demuestra que, la administración de CCl_4 causa daño a los hepatocitos, ello se refleja en el aumento de los niveles de parámetros bioquímicos como AST, ALT, GGT, ALP y bilirrubina total. La investigación de los potenciales curativos del extracto de *A. lebeck* en dos dosis reveló que el pretratamiento de ratas con 400 mg/kg proporcionó una protección comparable a la de la silimarina. Los niveles de AST, ALT, GGT y bilirrubina se redujeron en un 52,01%, 33,67%, 29,67% y 48,05% respectivamente. La menor mejoría se observó en el nivel de ALP (18,89%). Todos los resultados fueron altamente significativos (44).

6.2.3 *Passiflora subpeltata* Ortega

6.2.3.1 Descripción botánica

La familia Passiflora está conformada por enredaderas leñosas, arbustos y árboles pequeños, mostrando una amplia variabilidad de rasgos vegetativos y reproductivos. (103). *P. subpeltata* es considerada una de las especies de Passiflora, ampliamente distribuida en todo el mundo, la planta da flores atractivas y sus frutos y hojas son comestibles (53), además se caracteriza por la presencia de glándulas en el pecíolo y la hoja. Muchos autores han descrito erróneamente a estas glándulas como nectarios, sin una adecuada investigación, como en un estudio sobre *Passiflora foetida* L., en el que las glándulas foliares secretan compuestos lipofílicos y defensivos (104).

6.2.3.2 Distribución

P. subpeltata se ubica en los pueblos tribales de Kurumba, Paniya y Kattunaikka del occidente de la India (53).

6.2.3.3 Etnobotánica

Las hojas de esta planta se usan para tratar los trastornos de salud relacionados con el dolor y la inflamación, también se usan para curar la actividad de los nervios, ansiedad y depresión (54). Usualmente para tratar una enfermedad del hígado se extrae la pulpa del fruto de *P. subpeltata* para su posterior calentamiento a 35 °C durante 30 min (53).

6.2.3.4 Componentes principales

Se han identificado quince compuestos polifenólicos, en la pulpa de esta especie, fitoquímicos que incluyen fenoles, flavonoides y terpenos son capaces de modular la expresión de genes proinflamatorios, incluidas las ciclooxigenasas, las lipoxigenasas y el óxido nítrico sintasa, la generación de mediadores proinflamatorios, incluidas las citoquinas como TNF- α , IL-1 β e IL -6 (53,54).

3.2.3.1. Farmacología

Para demostrar la actividad hepatoprotectora se han utilizado ratas macho Wistar (200–250 g) y ratones macho albinos suizos (25–30 g). Los animales se mantuvieron en condiciones estándar de temperatura (23 ± 1 °C), humedad relativa (55 ± 1 %), ciclos de luz/oscuridad de 12/12 h y se alimentaron con pellet estándar y agua ad libitum. Los animales se dividieron al azar en cinco grupos, que contenían seis animales cada uno, y se mantuvieron con alimento para ratas regular y agua. El grupo uno sirvió como control normal y no recibió ningún tratamiento. El grupo dos recibió indometacina 10 mg/kg, sc, durante 2 días consecutivos (8° y 9°). Grupo tres tratados con prednisolona estándar (2 mg/kg) durante 4 días (8 al 11). El mismo día se inició tratamiento con prednisolona e indometacina. Los grupos cuarto y quinto sirvieron como grupos tratados con muestras de plantas que recibieron extractos de acetona de hojas de *P. subpeltata* dosis de 200 y 400 mg/kg durante 7 días e indometacina los días 8 y 9. El tratamiento con extractos de plantas se continuó hasta el día 11. El extracto de las hojas de *P. subpeltata* revela actividad hepatoprotectora la cual fue evaluada por el daño hepático inducido en modelo animal. En este experimento, el extracto de la planta juega el papel principal para mantener el peso corporal de los animales, los parámetros bioquímicos del suero, los antioxidantes enzimáticos y los cambios histológicos. Además, reduce la condición de enfermedad de las células hepáticas (54).

6.2.4 *Morus alba* L.

6.2.4.1 Descripción botánica

Pertenece al género *Morus* de la familia Moraceae, los árboles de *M. alba* pueden adaptarse fácilmente a diferentes climas, pueden alcanzar una altura de 15 a 18 m y un diámetro de tronco de 1,5 m, las frutas de *M. alba* (morera) se utilizan para producir muchos productos tradicionales como pekmez (melaza de morera), kome (nueces sumergidas en melaza de morera en una cuerda), mermelada y pestil (capas secas de pulpa de morera). Además, la morera seca se consume como aperitivo durante todo el año (105).

6.2.4.2 Distribución

Es originaria del norte de China y ha sido naturalizada y cultivada en toda Asia y Europa. Y ahora se cultiva desde el noreste hasta las provincias y regiones del suroeste, y desde el noroeste hasta Xinjiang. Al mismo tiempo, también se cultiva ampliamente y se introduce en otros lugares, se distribuyen principalmente en regiones templadas y tropicales, incluido el este de Asia, el sur de Europa, América del Norte y el sureste de Australia (55,106).

6.2.4.3 Etnobotánica

En la medicina tradicional china, las hojas de morera blanca se han utilizado para tratar el resfriado, la fiebre y la hipertensión, pero también para proteger el hígado y mejorar la vista y la diuresis, también están presentes en la dieta humana como ingrediente de parata, una comida tradicional india. Los frutos de morera forman parte de la dieta humana debido a su alto valor nutricional y delicioso sabor, siendo tradicionalmente utilizados en China para el tratamiento del dolor de garganta, amigdalitis y anemia (107).

6.2.4.4 Componentes principales

Los principales compuestos son de esta planta son flavonoides, principalmente rutina, quercetina, isoquercitrina; alcaloides, también se han identificados ácidos como: fenólico caféico, gálico, protocatéquico, vainílico, clorogénico y ferúlico, los cuales tienen grupos funcionales de ácido carboxílico que incluyen principalmente al ácido hidroxicinámico y al ácido hidroxibenzoico (106).

6.2.4.5 Farmacología

Para demostrar la protección que brindan las hojas de *M. alba* a las células de los islotes pancreáticos se emplearon ratas machos Sprague-Dawley (200 ± 20 g). Después de la aclimatación durante una semana, las ratas se dividieron en un grupo de control normal (8 ratas) y un grupo con DM2 (48 ratas). Las ratas en el grupo DM2 fueron alimentadas con HFD durante 8 semanas (semana 2 a semana 9), y luego se les inyectó por vía intraperitoneal STZ (35 mg/kg) en tampón de citrato 0,1 M en la semana 10. El grupo de control se alimentó con una dieta estándar durante 8 semanas y se le inyectó por vía intraperitoneal tampón de citrato 0,1 M. En la semana 11, se analizó la glucosa en sangre en ayunas (FBG) de las venas de la cola usando un glucómetro después de 12 h de ayuno, y las ratas con $FBG \geq 11,1$ mm se consideraron modelos exitosos de DM2; en la semana 12, las ratas DM2 se dividieron en seis grupos. El grupo de DM2, el grupo de metformina (control positivo), el grupo de 3-MA, el grupo de dosis baja del extracto de las hojas de *M. alba* (MLE-L), el grupo de dosis alta del extracto de las hojas de *M. alba* (MLE-H) y el grupo de MLE-L + 3-MA se administraron por sonda con solución salina, metformina (100 mg/kg/día), 3-MA (15 mg/kg/día), MLE (200 mg/kg/día), MLE (1000 mg/kg/día) y MLE (200 mg/día) kg/día + 3-MA (15 mg/kg/día), respectivamente, y metformina, 3-MA y MLE se disolvieron o suspendieron en solución salina. Además, las ratas en el grupo de control normal fueron tratadas por sonda con solución salina por día. Después de 8 semanas de intervención (Semana 12 a Semana 19) y 12 h de ayuno, todas las ratas fueron anestesiadas para la extracción de sangre y luego sacrificadas para el aislamiento de muestras de tejido (páncreas e hígado) (108).

Las ratas del grupo DM2 poseían un nivel de FBG elevado que el grupo de control, y el tratamiento de 8 semanas con metformina o MLE redujo el nivel de manera observable. Además, la metformina y el MLE-L también regularon los niveles de TG en suero para proteger a las ratas con DM2 de la pérdida de peso aguda. También se evaluó la función de los islotes de ratas determinando el índice HOMA- β . Como resultado, el valor de HOMA- β se redujo de manera observable en las ratas con DM2, y el tratamiento con metformina y MLE-L elevó drásticamente el valor de HOMA- β con la función de los islotes mejorados. Además, se llevó a cabo la tinción con H&E de los tejidos del páncreas para evaluar la histomorfología de los islotes. El grupo de control mostró islotes redondos o elípticos intactos que poseían un gran tamaño y una gran cantidad de células de los islotes, y el citoplasma estaba lleno, sin reacciones inflamatorias notables. En el grupo de

DM2, la estructura intacta de los islotes se destruyó con cambios degenerativos y células inflamatorias, la infiltración, y el tamaño de los islotes y la cantidad de células de los islotes se redujeron significativamente. Mientras tanto, el tratamiento con metformina y/o MLE alivió el daño de los islotes en ratas DM2. Por otro lado, también evaluamos el efecto de MLE en la histomorfología hepática de ratas DM2. El grupo de control mostró células hepáticas ordenadas con poca degeneración grasa, pero el grupo DM2 mostró células vivas desorganizadas. Como era de esperar, las ratas tratadas con metformina o MLE poseían células hepáticas más normales con una histomorfología hepática mejorada. (108).

6.2.5 *Ziziphus jujuba* Mill.

6.2.5.1 Descripción botánica

Es un arbusto espinoso de tamaño pequeño y mediano perteneciente a la familia Rhamnaceae. *Z. jujuba* mide de 2 a 8 m (a veces 12 m) de altura y tiene una fruta comestible de color rojo brillante que se asemeja a una pulpa áspera irregular, pero tiene una superficie exterior lisa y brillante con un diámetro de 2 mm, es quebradizo y tiene un aroma tenue y un sabor ligeramente dulce, gomoso y agradable (109). Las frutas son ricas en nutrientes y tienen un amplio espectro de beneficios para la salud, las cáscaras y pulpas de *Z. jujuba* se consumen comúnmente como alimentos, aditivos alimentarios y saborizantes como suplemento (110).

6.2.5.2 Distribución

Es una especie común del género *Ziziphus*, que se cultiva principalmente en Europa, América y Asia; se distribuyen en diferentes regiones, incluidas las provincias de Henan, Shanxi, Shandong, Shaanxi, Hebei, Gansu y la región autónoma de Xinjiang, en la República Popular de China (111).

6.2.5.3 Etnobotánica

Las hojas de *Z. jujuba* se describen como remedio para la fiebre tifoidea, furúnculo, infecciones cutáneas ulcerativas, ansiedad y obesidad. Además, varios estudios contemporáneos han evaluado las propiedades hepatoprotectoras, antiinflamatorias y antibiofilm del extracto de hoja de *Z. jujuba* (ZJL) (21). El fruto de *Z. jujuba* también se ha empleado debido a efecto antígenotóxico (66).

6.2.5.4 Componentes principales

Entre los componentes fitoquímicos de *Z. jujuba* se reportan los compuestos fenólicos (como los flavonoides, los ácidos fenólicos y los taninos) y los terpenoides, los cuáles son los principales contribuyentes de las propiedades antioxidantes y antígenotóxicas de la planta (66).

6.2.5.5 Farmacología

La evaluación de la antígenotoxicidad del fruto de *Z. jujuba* se llevó a cabo en ratones, los mismos que se trataron con BA (2,5, 5,0 y 10 mg/kg de peso corporal) durante un período de 6 días. A los animales se les inyectó MMS (10 mg/kg de peso corporal) 24 horas después y se sacrificaron. La actividad genotóxica de MMS fue inhibida de manera relacionada con la dosis por BA. BA redujo la frecuencia del daño del ADN inducido por MMS en células de hígado, riñón y médula ósea de ratones, exhibiendo así sus propiedades antígenotóxicas. También se redujeron los niveles totales de glutatión, la peroxidación de lípidos y el contenido de peróxido de hidrógeno en las células hepáticas de ratones a través de la regulación positiva de enzimas antioxidantes. Por tanto, teniendo en cuenta las propiedades antioxidantes y antígenotóxicas, el consumo de la fruta debería popularizarse más en todo el mundo (66).

6.2.6 *Lonicera caerulea* L.

6.2.6.1 Descripción botánica

Las plantas de *L. caerulea* tienen una forma compacta y alargada, y suelen alcanzar una altura de 3 m. Sin embargo, los arbustos cultivados tienen una anchura media de 1 m y una altura de 1,8 m. La planta tiene una vida útil de 25 a 30 años, las hojas estacionales, de un solo limbo, cubiertas de una flor de cera abrasiva, son ovaladas, lanceoladas o elípticas, alcanzando una longitud máxima de 8 cm y una anchura de 5 cm. Están situados en una disposición opuesta a los brotes. Los botones florales se desarrollan en brotes del año anterior y se abren en los primeros días cálidos de la primavera; la etapa de floración dura entre 20 y 25 días (112).

6.2.6.2 Distribución

El género *Lonicera* incluye 200 especies de enredaderas y arbustos distribuidos por todo el hemisferio norte, particularmente en climas templados, la planta se ha extendido

ampliamente por los jardines privados y comerciales de Japón y Rusia. Variedades seleccionadas como Chelabinka, Chernichka, Dlinnoplodna, Sinoglaska, Bakcharskaya Yubileynaya o Bakcharsky Giant se han hecho muy conocidas y apreciadas (112).

6.2.6.3 Etnobotánica

En esta planta se han reportado polifenoles fisiológicamente activos, incluidos los flavonoides y los ácidos fenólicos de las frutas, los cuáles contribuyen a la prevención de enfermedades crónicas como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas (24). Usualmente se emplean los frutos (bayas) de *L. caerulea*, mediante un proceso de extracción para tratar enfermedades hepáticas (61,113).

6.2.6.4 Componentes principales

L. caerulea posee un amplio grupo de compuestos, tales como antocianinas: cianidina-3-glucósido, cianidina-3,5-diglucósido, cianidina-3-rutinósido, delphinidina-3-glucósido, delphinidina-3-rutinósido, pelargonidina-3-glucósido, pelargonidina-3,5-diglucósido, pelargonidin-3-rutinósido, peonidina-3-glucósido, peonidina-3,5-diglucósido, peonidina-3-rutinósido; flavonoides: quercetina, quercetina-3-glucósido, quercetina-3-rutinósido; ácidos fenólicos: ácido clorogénico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido gentísico, ácido de romero, ácido vainílico, ácidos m-cumárico y p - cumárico (112).

6.2.6.5 Farmacología

El efecto hepatoprotector de *L. caerulea* se demostró en ratones C57BL/6 machos de ocho a diez semanas de edad (25–27 g). Los animales se aclimataron en una habitación con temperatura y humedad controladas (50-60% de humedad relativa y 23 ± 2 °C) con un ciclo de luz y oscuridad de 12 h durante todo el experimento. Luego se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos (n = 12 por grupo) de la siguiente manera: grupo de etanol, un grupo de control y dos grupos de etanol más PLE (80 o 150 mg kg⁻¹ de peso corporal). Los animales pudieron aclimatarse a las dietas líquidas Lieber-DeCarli durante cinco días y luego se alimentaron con dietas líquidas Lieber-DeCarli que contenían 5% (v/v) de etanol o dextrina maltosa isocalórica durante 10 días. Después de 11 días, los ratones se asignaron al grupo de control, que recibió una dosis isocalórica de dextrina maltosa y al grupo de etanol, que recibió una dosis única de etanol (5 g/kg de peso corporal). Para el grupo de tratamiento, los ratones recibieron una dosis única de PLE por vía oral durante 11 días consecutivos. De manera similar, los grupos de control y etanol

se trataron con un volumen igual de solución salina durante la misma duración que PLE. Todos los animales fueron sacrificados a las 9 horas después de la última alimentación, después de lo cual se recogieron sangre y tejidos hepáticos. Los tejidos hepáticos se almacenaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ o se fijaron en formalina al 10 % para analizar (61).

El abuso de etanol causó daño hepático severo a los ratones como lo indican los cambios de color. Los hígados del grupo al que se administró etanol aparecieron pálidos, amarillos y granulares en comparación con los del grupo normal. El análisis de hematoxilina y eosina reveló que la ingesta aguda de etanol conducía a una esteatosis grave en comparación con los tejidos hepáticos de ratones normales. También mostró que la administración de PLE revirtió los cambios histológicos inducidos por el etanol. Estos resultados indican que la PLE podría prevenir la lesión hepática inducida por el alcohol. El nivel de gotitas de lípidos hepáticos disminuyó después del pretratamiento con PLE, lo que sugiere un efecto protector de PLE contra la esteatosis. Estos resultados demostraron que PLE confiere protección contra la lesión hepática relacionada con el alcohol (61).

6.2.7 *Moringa oleifera* Lam.

6.2.7.1 Descripción botánica

M. oleifera pertenece a la familia de las Moringaceae, popularmente llamado árbol de baqueta, árbol de rábano picante o árbol de kelor. El árbol tiene una circunferencia promedio de 15 pulgadas medidas a la altura del pecho (4,5 pies). La especie se caracteriza por ser un árbol de crecimiento rápido, caducifolio en invierno y resistente a la sequía (114). Inicia como una pequeña planta de hoja caduca, a menudo plantada en recintos, comúnmente crece como un árbol de madera blanda de tamaño mediano, las hojas, frutas, flores y vainas inmaduras de *M. oleifera* se utilizan como vegetales altamente nutritivos que se pueden comer frescos, cocidos o almacenados como polvo seco durante muchos meses sin refrigeración y sin pérdida de valor nutricional (115).

6.2.7.2 Distribución

El árbol es originario de Pakistán, India, Bangladesh, Afganistán, Malasia, Tailandia, Cuba, Singapur, Birmania y Egipto, crece en suelos arenosos bien drenados de regiones tropicales o subtropicales (116).

6.2.7.3 Etnobotánica

M. oleifera se han utilizado convencionalmente para curar diversas enfermedades como diabetes, gripe y sinusitis, fiebre, malaria, absceso, dismenorrea, dolores articulares, cánceres, disentería, problemas de la vista, anemia, dolores de cabeza y migraña, gonorrea, indigestión, otitis, pulmonar, prostatitis, problemas relacionados con el estómago, hinchazones, varicela, caries, disfunción sexual y oligospermia (116). Las hojas son empleadas por su efecto hepatoprotector, las mismas que se secan y filtran (117).

6.2.7.4 Componentes principales

Contiene una alta concentración de componentes nutricionales esenciales como aminoácidos, carotenoides, vitamina C, vitamina A, potasio, esteroides, ácido oleico y tocoferol, además, el aceite es resistente al enranciamiento oxidativo. El aceite se puede utilizar en la cocina como sustituto del aceite de oliva, en perfumes y como lubricante.(116).

6.2.7.5 Farmacología

El efecto hepatoprotector se demostró en 18 ratones db/db machos y 6 ratones de tipo salvaje C57BL/6J. Los animales se alojaron en un ambiente de temperatura constante (25 °C y 50 ± 5 % de humedad) en un círculo de 12 h de luz/12 h de oscuridad. Todos los ratones tuvieron libre acceso a la comida (dieta estándar) y al agua. Después de 2 semanas alimentación adaptativa, los ratones db/db se dividieron en 3 grupos aleatoriamente (n = 6) y se trataron diariamente mediante sonda con vehículo (solución salina, grupo DM), niazirina (10 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, grupo DM+10 y DM+20). Se trataron 6 ratones de tipo salvaje con solución salina como control normal (grupo WT). Durante el estudio se registraron el peso, la ingesta de alimentos, la ingesta de agua y el nivel de glucosa en sangre. Después de 4 semanas de administración, los ratones se mantuvieron en ayunas durante la noche y se recogieron muestras de sangre de la vena orbital. Se extrajo el hígado, se pesó y luego se congeló a -80 °C para la estimación de los parámetros bioquímicos. En conclusión, este estudio informó que la niazirina desempeña un papel determinado en el control del síndrome metabólico en ratones db/db, como la inflamación, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hiperlipidemia y la EHGNA. Además, la niazirina mejoró el metabolismo energético hepático, mejorando así el

síndrome metabólico, que puede estar asociado con la activación de la vía AMPK. Dado que la niazirina es un glucósido fenólico de *Moringa oleífera* (118).

6.2.8 *Tylophora indica* (Burm f.) Merill.

6.2.8.1 Descripción botánica

Es una planta leñosa perenne trepadora considerada una hierba perenne, laticífera y sufruticosa, su tallo es largo y peludo que alcanza una altura de 1,5 m y trepa con la ayuda de zarcillos, las hojas son oblongas, ovadas a elípticas, con una longitud y un diámetro de 6,0–10,5 y 3,8–6,0 cm, respectivamente. Las hojas están dispuestas en forma decusada opuesta con pecíolos de 12 mm de largo, las flores diminutas al final de los pedúnculos peludos de las axilas de las hojas están dispuestas en cimas umbeladas (de 1 a 1,5 cm de ancho) con cáliz piloso y corola de color amarillo verdoso a púrpura verdoso. Las flores florecen de septiembre a enero, las raíces son largas y carnosas, tienen nudos y una corteza corchosa de color marrón claro, el fruto es un folículo fusiforme, de 5 a 8,5 cm de largo, divaricado, ovoide lanceolado, ahusado en el ápice y glabro y las semillas tienen forma ovalada (0,6–0,8 × 0,3–0,4 cm) con coma veloso de 1,8 cm (71).

6.2.8.2 Distribución

Es una planta medicinal que crece profundamente en Asia, África, Australia, las islas oceánicas, Ceilán, la isla malaya y Borneo (71).

6.2.8.3 Etnobotánica

La planta ha sido utilizada para el tratamiento de diversas enfermedades como el asma, hepatitis, la tos, la inflamación, artritis, la ictericia, la mordedura de serpiente, el reumatismo sifilítico, gota, diarrea y disentería. La planta se ha utilizado tradicionalmente como emético, diaforético, expectorante, purgante y estimulante. Las hojas de la planta son empleadas por sus propiedades hepatoprotectoras. Las hojas deben ser trituradas para la obtención de un polvo fino (71).

6.2.8.4 Componentes principales

T. indica tiene un perfil fitoquímico rico en alcaloides, saponinas, taninos, terpenoides, entre otros. Los principales fitoquímicos se investigan en las partes aéreas de la planta, principalmente en las hojas (71).

6.2.8.5 Farmacología

Para determinar el potencial hepatoprotector de la planta, se sometió a esta, a una prueba frente al daño hepático causado por tetracloruro de carbono en ratas albinas Wistar. La capacidad hepatoprotectora del extracto metanólico de las hojas se estimó en términos de parámetros bioquímicos como glutamato oxaloacetato transaminasa sérica, glutamato piruvato sérico transaminasa, proteína total y nivel de bilirrubina sérica. El extracto metanólico de hojas mostró una disminución notable en el nivel de enzimas hepáticas séricas a dosis de 200 mg/kg y 300 mg/kg de peso corporal. La planta también ha demostrado ser útil contra la lesión hepática inducida por artesunato. El daño hepático fue causado por la administración oral de artesunato a razón de 110 mg/kg de peso corporal de ratas albinas Wistar. El daño se mejoró mediante el tratamiento con extractos de hojas etanólicos acuosos al 90%. La eficacia del extracto vegetal se evaluó sobre la base de varios parámetros bioquímicos como alanina aminotransferasa, aspartatoaminotransferasa, fosfatasa alcalina, γ -glutamilttransferasa, bilirrubina y albúmina en el suero, y los niveles de enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa y catalasa en los tejidos hepáticos. El extracto metanólico de las hojas resultó útil contra la hepatotoxicidad inducida por CCl_4 mediante el estudio del contenido de glutamato oxaloacetato transaminasa sérica, glutamato piruvato transaminasa sérica, fosfatasa alcalina sérica y bilirrubina (71).

6.2.9 *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb.

6.2.9.1 Descripción botánica

Es un gran árbol caducifolio con un tronco abultado y una corteza gruesa de color gris pardusco con fisuras longitudinales poco profundas, que alcanza una altura de 20 a 30 m en la madurez, las hojas crecen en el ápice de las ramas y presentan características como disposición alternativa, márgenes enteros, ápice redondeado o subagudo, elíptico-obovadas, nervadura central prominente, pubescentes cuando jóvenes y se vuelven glabras con la madurez, las flores son de color amarillo verdoso pálido con un olor desagradable, nacidas en espigas axilares más largas que los pecíolos, pero más pequeñas que las hojas, los frutos son drupas ovoides e inicialmente esféricos y de color rosa y se vuelven de color grisáceo cuando están secos y cada fruto contiene una semilla elipsoide. La corteza es de color gris o marrón pálido con fisuras longitudinales y grietas poco profundas (119).

6.2.9.2 Distribución

Crece ampliamente en el subcontinente indio, incluidos Pakistán, Nepal, Bangladesh, Sri Lanka y el sudeste asiático. En India, se conoce popularmente como “Bahera” en hindi, mientras que en inglés y sánscrito se conoce como “Beleric Myrobalan” y “Bibhitaki”, respectivamente (119).

6.2.9.3 Etnobotánica

Las frutas de la *T. bellirica*, son útiles en el tratamiento del asma, bronquitis, hepatitis, diarrea, hemorroides, dispepsia, enfermedades de los ojos, ronquera y picadura de escorpión, y también se usan como tónico para el cabello, la decocción del fruto verde es útil en el tratamiento de la tos, la pulpa de la fruta se usa en la disenteria-diarrea, la lepra, las hemorroides y la hidropesía; la fruta parcialmente madura actúa como purgante y la semilla de la fruta es narcótica (119). Usualmente para un tratamiento hepatoprotector los frutos se deben de secar a la sombra a temperatura ambiente durante 10 a 15 días, posteriormente se muelen hasta obtener un polvo fino (120). Asimismo, se emplean las hojas y semillas de esta planta para problemas hepáticos (88).

6.2.9.4 Componentes principales

Entre los componentes se han identificado la presencia de ácido elálgico, corilagina, ácido arjunólico, galato de etilo, galoil glucosa, lignanos (termilignan), ácido quebulagínico, fenillemlina, β -sitosterol, glucósido (bellericanina), ácido gallotánico, materia colorante, resinas y aceite de color amarillo verdoso como ingredientes principales (120).

6.2.9.5 Farmacología

El efecto hepatoprotector de la planta ha sido estudiado en ratas Wistar albinas sanas de ambos sexos, de la misma edad (peso 170-230 g). Se aclimataron (25 ± 2 °C) a una humedad de $40 \pm 5\%$ con ciclos de luz y oscuridad de 12 h durante 1 semana antes y durante los experimentos. Los animales recibieron una dieta de gránulos estándar y se les dio agua ad libitum. Las ratas se dividieron en seis grupos de cinco cada uno. El grupo I incluía ratas normales; ratas tratadas con DCF del grupo II (15 mg/kg); Ratas tratadas con DCF del Grupo III a las que se les administró conjuntamente el fármaco estándar (40 mg/kg de silimarina); Ratas tratadas con DCF del Grupo IV a las que se les administró conjuntamente EA (40 mg/kg); Ratas tratadas con DCF del grupo V coadministradas con

extracto de AQ (200 mg/kg) y ratas tratadas con DCF del grupo VI coadministradas con extracto de Et (200 mg/kg). Durante el período experimental a todas las ratas se les administró por vía oral una sola dosis de los fármacos o extractos o combinaciones de los mismos durante 21 días. Luego la muestra se centrifugó a 3000 rpm durante 10 min y se recogió el plasma. Tanto el suero como el plasma se transfirieron a viales separados y se almacenaron a -70 °C. En consecuencia, se identificó que la administración de extractos acuosos y de acetato de etilo de la fruta de *T. bellirica* y ácido elágico tienen una eficacia hepatoprotectora sustancial contra el estrés oxidativo y el daño hepático en ratas (120).

Los extractos de *T. bellirica* exhibieron actividad antiinflamatoria dependiente de la concentración. Además, se observó una correlación inversa entre el peso corporal y el peso relativo del hígado. El peso relativo del hígado aumentó del 2,35 % en el control al 4,31% en las ratas tratadas con DCF, mientras que el tratamiento con extractos de frutas de *T. bellirica* mostró un efecto restaurador en el peso del hígado de las ratas (120).

6.2.10 *Vernonia amygdalina*

6.2.10.1 Descripción botánica

Es una angiosperma perteneciente al orden Asterales. La planta pertenece a la familia Asteraceae y se agrupa bajo el género *Vernonia*. Es un arbusto leñoso suave que crece perpetuamente hasta una altura de 1 m a 6 m, este arbusto puede soportar una amplia gama de condiciones climáticas; las hojas de *V. amygdalina* tienen 6 mm de diámetro y 20 cm de largo, es de color verde oscuro (121).

6.2.10.2 Distribución

La planta se cultiva predominantemente en las regiones tropicales de África, especialmente en África Occidental. En las tribus Igbo, Yoruba y Hausa de Nigeria, se le llama "Olugbu", "Ewuro" y "Fetefete" respectivamente (121).

6.2.10.3 Etnobotánica

La planta es utilizada para la supresión del cáncer, la atenuación de la obesidad inducida por la dieta, el tratamiento de la fiebre tifoidea, enfermedades inflamatorias, malaria, enfermedades renales y trastornos; también poseen actividad analgésica, efectos neuroprotectores, efectos hepatoprotectores, actividad antioxidante y actividad antialérgica (121). Para la preparación se recolectan hojas frescas de *Vernonia*

amygdalina, luego se secan al aire y se pulverizan (500 g) se fraccionan repetidamente mediante maceración, el polvo se seca al aire. Posteriormente se realiza un filtrado (122).

6.2.10.4 Componentes principales

Varios estudios encontraron algunos de sus constituyentes químicos, como flavonoides, lactonas sesquiterpénicas, ácidos grasos y saponinas esteroidales (122).

6.2.10.5 Farmacología

Para la realización del experimento se utilizaron ratones machos y hembras utilizados para los estudios de toxicidad aguda y tolerancia oral a la glucosa pesaban entre 15 y 25 g, mientras que las ratas utilizadas para la diabetes inducida por estreptozotocina pesaban entre 100 y 200 g. Los animales se colocaron en jaulas (6 por jaula) y se mantuvieron en un animalario a 25 ± 2 °C de temperatura, 50–60 de humedad y ciclos de luz-oscuridad de 12 h. Se les proporcionó comida y agua. Se usaron tres ratones (hembra) para cada aislamiento en cada dosis. Los animales ayunaron durante 4 horas, posterior a ello se les administró por vía oral una dosis inicial de 50 mg/kg de peso corporal de los aislados de *V. amygdalina* y los animales ayunaron durante otras 2 horas. Los animales se observaron individualmente después de la dosificación durante 30 minutos y periódicamente durante 24 horas y se observaron diariamente durante 14 días. Los animales fueron observados para las siguientes condiciones: cambios en el peso, piel y pelaje, ojos y membranas mucosas, patrón de comportamiento, temblores, convulsiones, salivación, diarrea, letargo, sueño, coma y muerte (123).

De los resultados obtenidos del estudio bioquímico para el grupo normal, diabético, estándar y CMP5, se puede observar que clínicamente, el manejo adecuado de la diabetes disminuye las posibilidades de elevación de las enzimas hepáticas inducida por la diabetes. El tratamiento iniciado con el compuesto aislado CMP5 provocó una reducción en el nivel de glucosa en sangre y también impactó indirectamente en un efecto positivo en las enzimas de la función hepática en comparación con el grupo normal y diabético. En la comparación estadística, no se observó una mejora significativa en el nivel de ALP, pero hubo una mejora significativa en los niveles de AST y ALT (123).

6.3. METABOLITOS SECUNDARIOS DE LAS PLANTAS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR

Planta	Metabolito (s) secundario (s)	Referencia
<i>Juniperus phoenicea</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido quínico 	(43)
<i>Albizia lebbek</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bencil 1-O- β - D - glucopiranosido ▪ Bencil 6-O- α - L - arabinopiranosil β - D - glucopiranosido ▪ Linalil β - d - glucopiranosido ▪ Linalil 6-O- α - L - arabinopiranosil- β -D - glucopiranosido ▪ (2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienoato-6-O-α-L-arabinopiranosil- β - D - glucopiranosido ▪ 1-O-[6-O- α - L - arabinopiranosil- β - D - glucopiranosido] - (2E,6E)-farnesol ▪ n -hexil- α - L arabinopiranosil- (1 \rightarrow 6)- β - D -glucopiranosido (creósido) ▪ n -octil α - L -arabinopiranosil - (1 \rightarrow 6)- β - D-glucopiranosido (rodioctanosido) ▪ 2,3-dihidroxi-2,3-dihidroescualeno ▪ Etil fructofuranosido 	(44)
<i>Swertia chirayita</i> (Roxb.) Buch.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mangiferina ▪ Amarogentina ▪ Bellidifolina ▪ Decussatina ▪ Swerchirina ▪ Ácido succínico ▪ Ácido D -málico ▪ Ácido cítrico ▪ Ácido quínico 	(45)

<i>Swertia decussata</i> Nimmo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mangiferina ▪ Bellidifolina ▪ Decussatina ▪ Swerchirina ▪ Ácido succínico ▪ Ácido D -málico ▪ Ácido quínico 	(45)
<i>Swertia bimaculata</i> (Siebold & Zucc.) Hook. F. & Thomson	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mangiferina ▪ Amarogentina ▪ Bellidifolina ▪ Decussatina ▪ Ácido succínico ▪ Ácido D -málico ▪ Ácido cítrico ▪ O -ácido acetilsalicílico ▪ Ácido quínico. 	(45)
<i>Tetrapleura tetráptera</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ D-fructosa ▪ Piperazina ▪ Octodrina ▪ Glicidol ▪ 2-hidroxi-gamma-butirolacetona ▪ n-ácido decanoico ▪ ácido 9,12-octadecenoico ▪ ácido 6-octadecenoico 	(46)
<i>Glandora diffusa</i> (Lag.) DC Thomas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ β-amirina ▪ Quercetina ▪ Kaempferol ▪ Ácido α - linolénico ▪ Ácido oleico ▪ Ácido linoléico 	(48)
<i>Silybum marianum</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,3-deshidrosilidianina ▪ Silimarina 	(49), (50)
<i>Ximenia americana</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido 9, 12- octadecadienoico 	(51)
<i>Polygonum orientale</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido protocatéuico ▪ Taxifolina ▪ Quercetina 	(52)

<i>Passiflora subpeltata</i> Ortega.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido gálico ▪ Apigenina ▪ Catequina ▪ Luteolina ▪ Quercetina 3-β-d-glucósido 	(53), (54)
<i>Morus alba</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morina 	(55)
<i>Artemisia annua</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido cafeico ▪ Ácido quínico ▪ Ácido caftárico ▪ Apigenina 	(19)
<i>Cleome droserifolia</i> (Forssk.)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido cafeico ▪ Ácido quínico ▪ Ácido yunnaneico ▪ Quercetina ▪ Kaempferol 	(19)
<i>Juniperus sabina</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Epi -cubenol ▪ Manool ▪ 4- epi -ácido abiético 	(56)
<i>Homalium zeylanicum</i> Benth	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Catecol 	(57)
<i>Cnidoscopus chayamansa</i> (McVaugh)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escopoletina 	(58)
<i>Calligonum arich</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido quínico ▪ Ácido gálico ▪ Ácido protocatecuico ▪ Ácido p - cumárico ▪ Ácido cinámico ▪ Ácido rosmarínico ▪ Catequina ▪ Rutina ▪ Quercetina ▪ Kaempferol 	(59)
<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido ursólico 	(60)
<i>Lonicera caerulea</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cianidina ▪ Peonidina 	(61)

<i>Polygonatum cirrhifolium</i> (Wall.) Royle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diosgenina 	(62)
<i>Anethum graveolens</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carvona ▪ Dillapiole ▪ trans – dihidrocarvona 	(63)
<i>Anthriscus nemorosa</i> (M.Bieb.) Spreng.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ α-pineno 	(64)
<i>Panax ginseng</i> Meyer (ginseng)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ginsenosido Rk1 	(65)
<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido betulínico ▪ Ácido maslínico 	(66), (67)
<i>Aeginetia indica</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ β-sitosterol ▪ Estigmasterol ▪ Ácido oleico 	(21)
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inulina 	(68)
<i>Melissa officinalis</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-nitro-β-D-arabinofurano ▪ 3,5-dihidroxi-6-metil-2,3-dihidropiran-4-ona 	(69)
<i>Taraxacum officinale</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rutina ▪ 3,5-dihidroxi-6-metil-2,3-dihidropiran-4-ona ▪ β-amirina ▪ Lupeol 	(69)
<i>Urtica dioica</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ácido 9,12-octadecenoico ▪ 3,5-dihidroxi-6-metil-2,3-dihidro-piran-4-ona 	(69)
<i>Plantago Ovata</i> Forsk.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arabinoxilano 	(70)
<i>Tylophora indica</i> (Burm f.) Merill.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiloforina 	(71)

<i>Thevetia peruviana</i> (Pers.) K.	▪ Quercetina	(72)
	▪ Tetrahidromahanmbina	
	▪ Ciclomahanimbina	
	▪ Cumarina	
	▪ Murrayalina	
<i>Moringa oleifera</i> Lam.	▪ Murrayastina	(73), (74)
	▪ Pypayafolinecarbazol	
	▪ Mahanimbicine	
	▪ Phebalosina	
	▪ Biciclomahanimbicina	
<i>Polygonum multiflorum</i> Thunb.	▪ Poligonimitin F	(75)
<i>Andrographis paniculata</i> (Burm. F.)	▪ Andrografólido	(76)
<i>Ligustrum lucidum</i> WT Aiton	▪ Ácidos oleanólico	(77)
	▪ Ácido ursólico	
<i>Newbouldia laevis</i> (P. Beauv.)	▪ Ácido ursólico	(78)
<i>Endopleura uchi</i> (Huber) Cuatrec	▪ Bergenina	(79)
<i>Rhizophora mucronata</i> Lam.	▪ Quercitrina	(80)
<i>Passiflora leschenaultii</i> DC.	▪ Quercetina-3-glucósido	(81)
	▪ Ácido clorogénico	
	▪ Rutina	
	▪ Ácido cafeico	
<i>Piper umbellatum</i> L.	▪ 2-hidroxi-4,5-metilendioxi propiofenona	(82)
<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck	▪ Hesperidina	(83)
<i>Sonneratia apetala</i>	▪ Ácido galacturónico	(84)
	▪ Ácido glucurónico	

<i>Zingiber roseum</i> Rosc.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quercetina ▪ Catequina ▪ Ácido transferúlico ▪ Epicatequina. 	(25)
<i>Panax ginseng</i> CA Meyer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L-carnosina ▪ Ergotioneína ▪ Ácido tauroquenodesoxicólico. 	(85)
<i>Rosa roxburghii</i> Tratt.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kaji-ichigosido F1 ▪ Rosamultina ▪ Ácido Tormentico ▪ Ácido Roxburico ▪ Ácido Pomonico 	(86)
<i>Piper crocatum</i> Ruiz & Pav	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quercitrina 	(87)
<i>Terminalia bellirica</i> (Gaertn.) Roxb.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido elágico ▪ Etilgalato ▪ Galil glucosa ▪ Ácido chebulánico ▪ Ácido gálico 	(88)
<i>Daphne mucronata</i> Royle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido málico ▪ Ácido gálico ▪ Ácido clorogénico ▪ Galato de epigalocatequina ▪ Quercetina ▪ Morina ▪ Ácido elágico ▪ Rutina 	(89)
<i>Vernonia amygdalina</i> Del.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vernolida ▪ Vernodalol ▪ Vernoamigdalina ▪ Vernolepina ▪ Luteolina ▪ Luteolina 7-O-beta-glucoronósido ▪ Luteolina 7-O-glucosido 	(90)

<i>Aphanamixis polystachya</i> (Wall.) R.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Catequina ▪ Ácido cafeico ▪ Ácido siríngico ▪ Epicatequina ▪ Ácido p-cumárico. 	(91)
<i>Syzygium jambos</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hexahidroxidifenoil-hexósido ▪ Bis-hexahidroxidifenoil-hexósido ▪ Filantusina ▪ Castalagina ▪ Casuarinina ▪ Pentósido de ácido elágico ▪ Sulfato de ácido metil elágico ▪ Ácido elágico 	(92)
<i>Ricinus communis</i> Linn.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quercetina 	(93)
<i>Prunus armeniaca</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quercetina 	(94)
<i>Aralia continentales</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido continentalico 	(95)
<i>Prunus avium</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido maslínico ▪ Ácido oleanólico ▪ Ácido ursólico ▪ Ácido betulínico ▪ Catequina ▪ Epicatequina ▪ Quercetina ▪ Kaempferol ▪ Ácido málico ▪ Ácido quínico 	(96)
<i>Prunus cerasus</i> L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido maslínico ▪ Ácido oleanólico ▪ Ácido ursólico ▪ Ácido betulínico ▪ Catequina ▪ Epicatequina ▪ Quercetina ▪ Kaempferol ▪ Ácido málico ▪ Ácido quínico. 	(96)

Al realizar una nube de palabras clave mediante el aplicativo Mentimeter el cual se usa para realizar collage de palabras (también conocido como nube de etiquetas) que son representaciones visuales de palabras, las cuales brindan énfasis de ocurrencia o repetición en el tema dado. Mentimeter Word Clouds brinda protagonismo a las palabras mencionadas con mayor frecuencia. Este tipo de visualización puede ayudar a los presentadores a recopilar rápidamente datos, resaltar las respuestas más frecuentes y presentar los datos de forma comprensible (124).

Se tomó como enunciado “metabolito más abundante”, para realizar una nube de palabras con todos los metabolitos mencionados en las 58 plantas con efecto hepatoprotector.

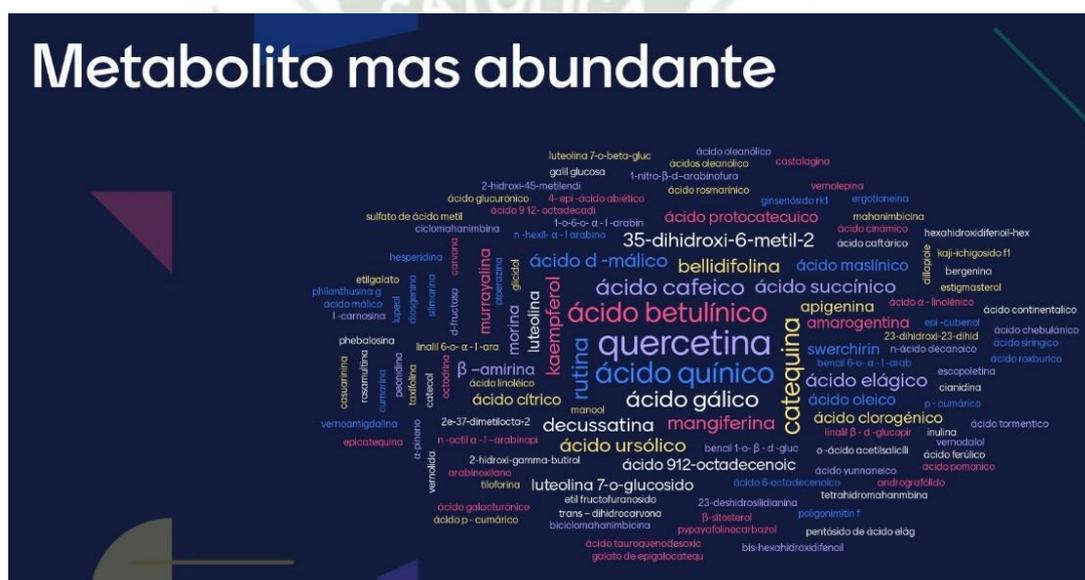


Figura 2. Nube de palabras, metabolito más abundante.

En la figura 2 se evidencia que de todos los metabolitos hepatoprotectores encontrados en las plantas seleccionadas para la revisión sistemática, resaltan los que se repiten, en un tamaño de fuente mayor al resto de metabolitos.

Seguidamente se programó una base de datos usando los nombres de los metabolitos secundarios que aparecen con mayor frecuencia, añadiendo además las especies vegetal en la que se encuentra y alguna otra propiedad farmacológica mencionada en el artículo que se consultó; se estableció la relación entre los elementos y se creó una red de nodos en la aplicación VOSviewer, que funciona bajo el lenguaje de programación JAVA, para construir y visualizar redes bibliométricas. A través de estas redes se pueden establecer relaciones de co-autoría, co-citación, co-relación y co-ocurrencia; esta clase de gráficos

basados en la distancia hacen de ésta el factor de fuerza de relación entre los elementos, a menor distancia mayor fuerza de relación (125).

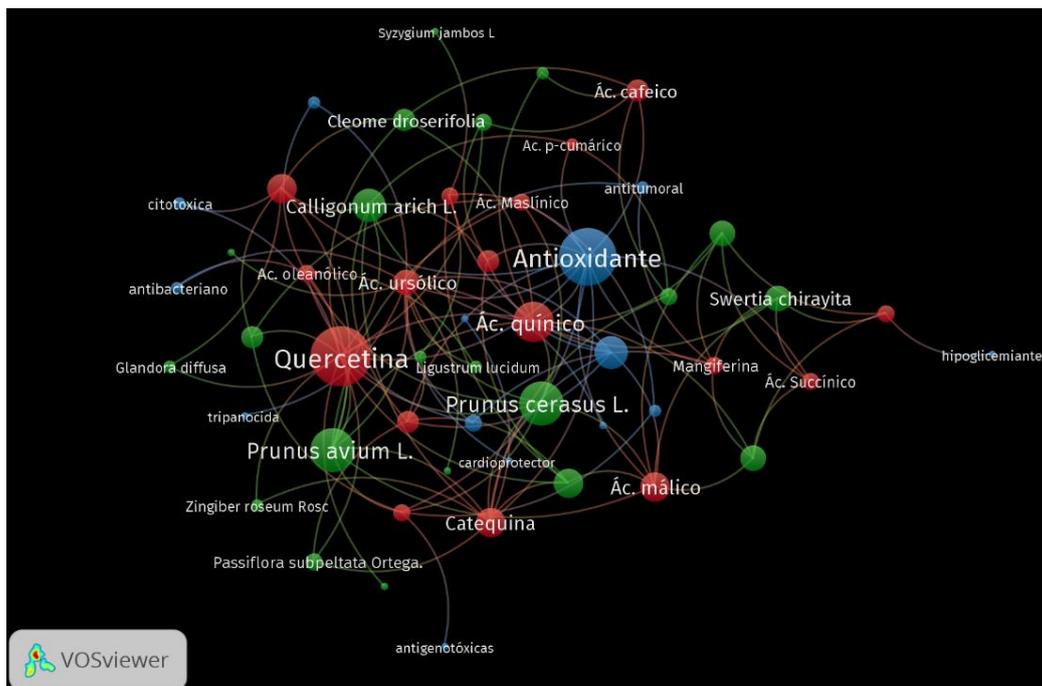


Figura 3. Análisis del mapa de red en VOSviewer, basado en la co-ocurrencia de palabras sobre los metabolitos más importantes con efecto hepatoprotector.

En la figura 3, se puede observar que los metabolitos con mayor incidencia son la quercetina y el ácido quínico, de igual manera las plantas con mayor cantidad de metabolitos secundarios hepatoprotectores son de *Calligonum arich L.*, *Prunus avium L.* y *Prunus cerasus L.* Finalmente la mayoría de los metabolitos poseen otra actividad de interés las cuáles son antioxidante y antinefroprotóxica principalmente.

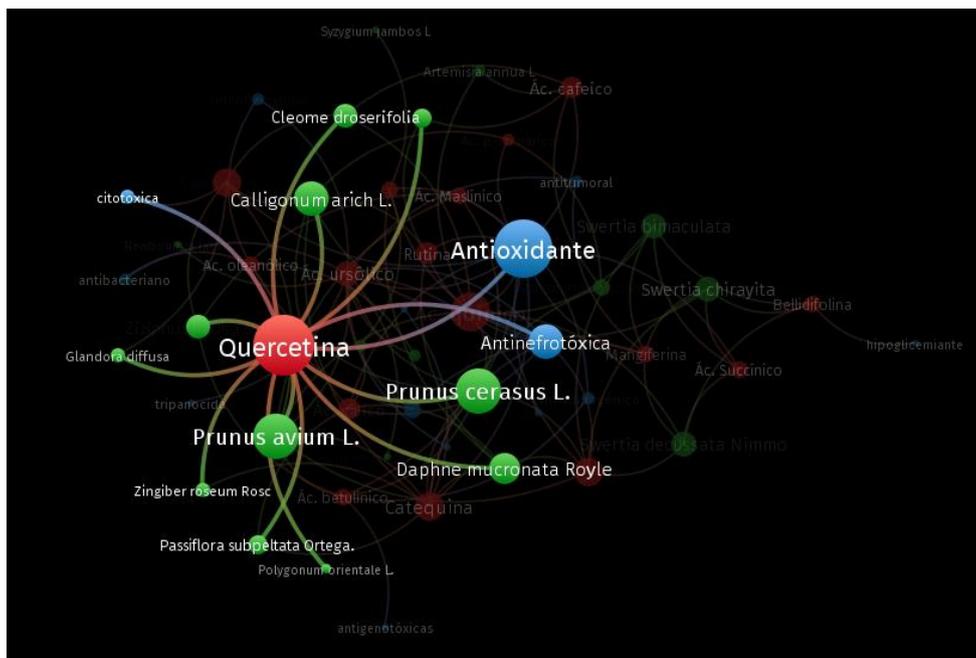


Figura 4. Visualización de la red en VOSviewer, señalando quercetina como metabolito hepatoprotector de mayor incidencia en las plantas de la revisión.

En la figura 4, se puede apreciar que el metabolito quercetina se encuentra en la mayoría de plantas del presente trabajo como son: *Cleome droserifolia* (Forssk.), *Calligonum arich* L., *Prunus avium* L. y *Prunus cerasus* L., *Daphne mucronata* Royle. *Passiflora subpeltata* Ortega, entre otras.

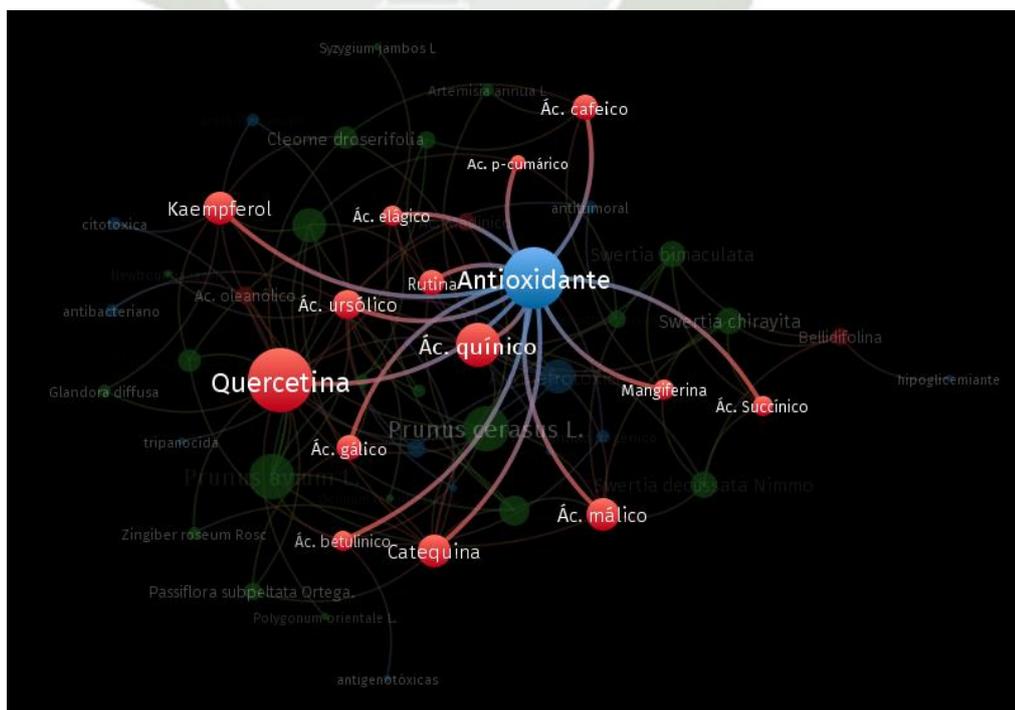


Figura 5. Visualización de la red en VOSviewer, señalando la actividad antioxidante propia de la mayoría de metabolitos secundarios.

En la figura 5, pone en evidencia que muchos de los metabolitos secundarios presentan actividad antioxidante razón por la cual también se le atribuye la actividad hepatoprotectora, algunos de estos metabolitos son: ácido quínico, quercetina, ácido betulínico, catequina, ácido gálico, ácido cafeico, rutina, kaempferol, mangiferina, ácido elágico, ácido ursólico, ácido - málico, ácido succínico, ácido p-cumárico entre otros. Por otro lado, se aprecia que el ácido ursólico, se muestra como el metabolito secundario que posee mayor número de propiedades además de la hepatoprotectora, en la figura 6, el análisis de redes nos indica las siguientes actividades las cuales son: antioxidante, antinefrotóxica, antiinflamatorio, tripanocida, cardioprotector, antidiabético, antiviral, antitumoral, y antibacteriano.

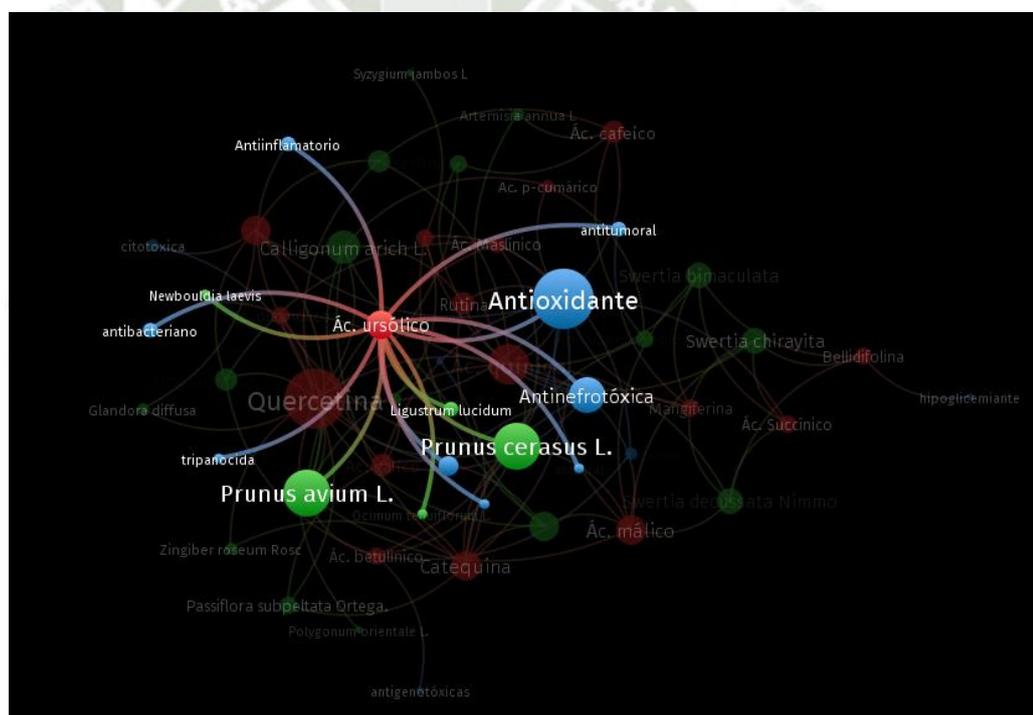


Figura 6. Visualización de la red en VOSviewer, señalando el metabolito con más propiedades de interés farmacológico.

En cuanto a la distribución de los metabolitos secundarios con efecto hepatoprotector en los artículos seleccionados, se revisó el número de frecuencia hallada en las plantas, como se puede observar en la siguiente gráfica:

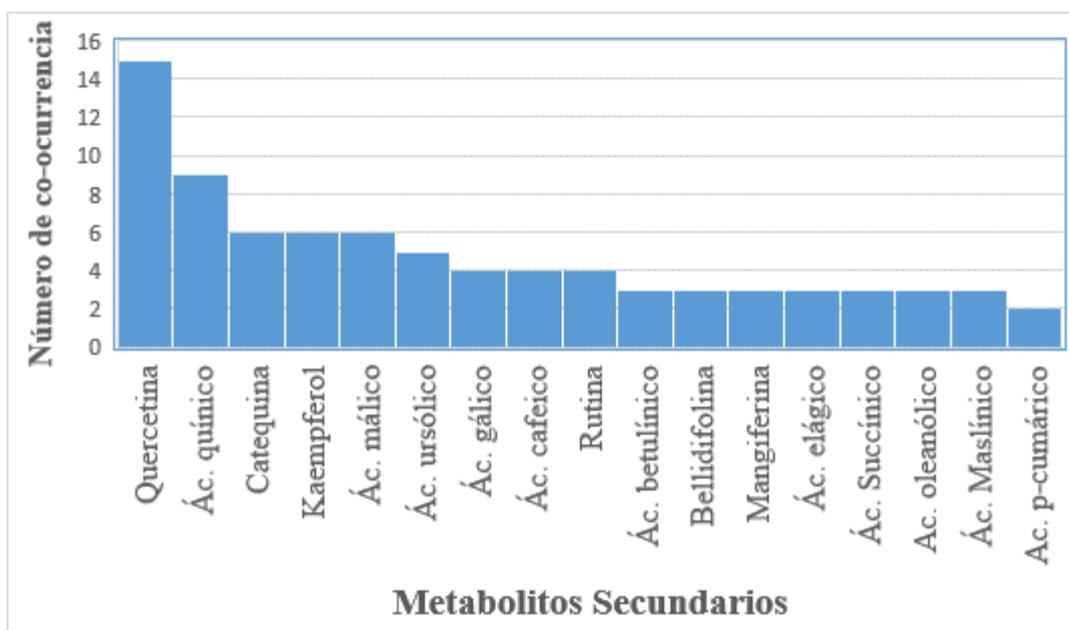


Figura 7. Distribución del número de co-ocurrencia o repetición en las plantas revisadas de metabolitos secundarios con efecto hepatoprotector.

Se puede identificar en la figura 7, a la quercetina contenida en 15 plantas del total de la revisión sistemática, inmediatamente después el ácido quínico, presente en 9 plantas, seguidamente la catequina, kaempferol y ácido málico en de 6 diferentes plantas respectivamente así como el ácido ursólico está comprendido en 5 de las plantas estudiadas en el presente trabajo, consecutivamente el ácido gálico, ácido cafeico y rutina fueron mencionados en 4 plantas posteriormente los metabolitos ácido betulínico, bellidifolina, magniferina, ácido elágico, ácido succínico, ácido oleanólico y ácido maslínico fueron mencionadas en 2 de las plantas, finalmente el ácido p-cumárico lo encontramos en 2 especies vegetales de la revisión.

6.4. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS CON EFECTO HEPATOPROTECTOR DE PLANTAS

- **Actividad inhibitoria frente a la β -glucuronidasa**

El hígado es un órgano vital que participa en el mantenimiento de las funciones metabólicas y ayuda en el proceso de desintoxicación al contrarrestar varios desafíos exógenos y endógenos. La glucuronidación es una vía principal de la biotransformación xenobiótica de fase II, es decir, es la principal vía de conversión de los compuestos químicos en glucoronidos, con ello se lleva a cabo la excreción de sustancias tóxicas, fármacos u otras sustancias no pueden ser empleadas como energía (45).

El daño hepático provoca un aumento en el nivel de β -glucuronidasa en sangre, y el cáncer de hígado podría estar relacionado con esta enzima. La β -glucuronidasa, es una enzima que rompe el enlace glucósido de un glucurónico con una sustancia, evitando así la solubilidad del producto, conllevando a la no eliminación del producto por los riñones. Los inhibidores de la β -glucuronidasa reducen el potencial carcinogénico de los compuestos tóxicos que normalmente se excretan en la bilis después de la glucuronidación. Debido a esta correlación, los inhibidores de la β -glucuronidasa se sugieren como posibles agentes hepatoprotectores. Se sabe que ciertos extractos de plantas hepatoprotectoras y sus componentes inhiben la enzima β -glucuronidasa (45).

Las plantas del género *Swertia* son hierbas medicinales con actividad hepatoprotectora y antihepatotóxica, siendo las xantonas los principales metabolitos secundarios, responsables del efecto hepatoprotector, entre ellos: mangiferina, amarogentina, bellidifolina, decussatina y swerchirin, presente en *S. chirayita*, *S. decussata* y *S. bimaculata*, también se ha demostrado que el ácido succínico, el ácido d -málico, el ácido cítrico, el O -ácido acetilsalicílico y el ácido quínico, tienen actividad inhibitoria frente a la β -glucuronidasa (45).

▪ Reducción del estrés oxidativo

Varios estudios han implicado al estrés oxidativo en la patogenia y progresión de las enfermedades hepáticas. Esto se debe al hecho de que los altos niveles de radicales libres generados durante los procesos metabólicos en las mitocondrias son capaces de inducir daño oxidativo y apoptosis en las células hepáticas. Se ha estudiado el potencial de eliminación de radicales libres y la inhibición de la peroxidación de lípidos en tejidos hepáticos de ratas albinas mediante el extracto de cáscaras de frutas de *T. tetraptera*. El poder reductor del extracto se debe a la transferencia de electrones o átomos de hidrógeno por parte de los constituyentes bioactivos identificados, entre ellos ácido gálico y el ácido ascórbico (46).

Una revisión actual indica que en la corteza de la raíz de *Morus* las plantas contienen diversos polifenoles y alcaloides polihidroxiados además de flavonoides. Generalmente, los polifenoles son compuestos polares que contienen grupos hidroxilo que pueden donar los protones para neutralizar los radicales libres tóxicos. Por lo tanto, el potencial antioxidante del compuesto de prueba podría atribuirse a la presencia de polifenoles (55).

El catecol, el cual es el compuesto antioxidante más activo e informado con efecto hepatoprotector de *Homalium zeylanicum*, posee grupos diactivos -OH en sus posiciones o/y contribuye a la eliminación de radicales libres generados por el estrés oxidativo (57).

▪ **Reducción del estrés nitrosativo**

El óxido nítrico es una molécula de bioseñalización necesaria para diversos procesos fisiológicos, como la regulación de la presión arterial, la neurotransmisión, la relajación del músculo liso y la regulación inmunitaria. Sin embargo, el aumento de los niveles de ácido nítrico puede provocar estrés nitrosativo. El exceso de anión superóxido generado por las mitocondrias durante la producción de ATP y el metabolismo energético podría reaccionar con el óxido nítrico para formar peroxinitrito. Investigaciones experimentales anteriores han relacionado el peroxinitrito con la inducción de la muerte de las células hepáticas, ya sea mediante el ataque directo a las células o mediante el daño del ADN. La capacidad de captación de óxido nítrico observada en el extracto de *T. tetraptera* indica el efecto protector de las exfoliaciones contra los radicales libres. Esto es de gran beneficio para la salud y puede proteger contra el desarrollo y la progresión de enfermedades hepáticas oxidativas (46).

▪ **Activación del factor 2**

El metabolito secundario denominado silimarina, la cual está presente en *Silybum marianum* L., también está asociada con la activación del factor 2 relacionado con p45 del factor de transcripción NF-E2 (Nrf2; también llamado NFE2L2). Nrf2 controla la expresión mediada por el elemento de respuesta antioxidante (ARE) de genes que codifican varias enzimas antioxidantes y de desintoxicación como quinona oxidorreductasa 1 (NQO1), hemo oxigenasa-1 (HMOX1) y glutamato-cisteína ligasa, compuesta de una subunidad catalítica (GCLC) y modificadora (GCLM). Se ha informado que silimarina induce la expresión del gen HMOX1 en células Huh-7 de hepatoma humano y modula los niveles de proteínas reguladas por Nrf2 en animales expuestos a diversos agentes tóxicos (49).

La actividad de Nrf2 depende de la interacción entre Nrf2 y su regulador negativo, la proteína 1 asociada a ECH o conocida como Kelch 1. En condiciones homeostáticas, Keap1 se une a Nrf2 y lo dirige a la ubiquitinación y degradación proteasomal. Por el contrario, las condiciones de estrés asociadas con la oxidación o la modificación

covalente de los residuos de cisteína en Keap1 y/o con la fosforilación de Nrf2 inactivan a Keap1 y, por lo tanto, estabilizan a Nrf2, que a su vez se acumula en la célula y aumenta la expresión de los genes diana de Nrf2. El efecto de 2,3-deshidrosilidianina sobre la actividad transcripcional de Nrf2 se ha examinado utilizando células informadoras AREc32 humanas transfectadas de forma estable, que contienen un gen informador de luciferasa controlado por ocho copias de ARE. Las células AREc32 tratadas con 2,3-deshidrosilidianina han exhibido un aumento de 1,3 veces y 1,6 veces en la actividad de luciferasa, respectivamente, en comparación con el control. Estos resultados confirman que la 2,3-deshidrosilidianina puede activar la transcripción dependiente de Nrf2 en las células (49).

Se ha demostrado que, la 2,3-deshidrosilidianina, a diferencia de los otros compuestos probados, activa la expresión del gen dependiente de Nrf2 in vitro. Esto se documenta principalmente por la activación del elemento de respuesta antioxidante en las células indicadoras AREc32 y por la acumulación de Nrf2 y la inducción de NQO1 en los niveles de ARNm, proteína y actividad en las células Hepa1c1c7 (49).

▪ **Estabilidad de las membranas**

Durante la hepatotoxicidad por CCl₄, el retículo endoplásmico convierte el tetracloruro de carbono en dos radicales libres altamente reactivos; triclorometilo (CCl₃) y Cl₃ COO, en consecuencia, se conjuga con macromoléculas celulares, lípidos y proteínas con la ayuda de oxígeno para inducir la peroxidación lipídica. Las consecuencias de este proceso son la formación de aldehídos reactivos que forman aductos con proteínas. Como resultado, el retículo endoplásmico y otras membranas celulares se vuelven más permeables al Ca²⁺ dando como resultado graves alteraciones de la homeostasis del calcio que conducen a la muerte celular necrótica (56).

La capacidad de las células para reducir el CCl₄ tratadas con extractos de *C. droserifolia* y *Artemisia annua*, proporcionó una indicación de la integridad y actividad mitocondrial. Se demostró que los niveles de transaminasas séricas volvían a la normalidad mediante la estabilización de las membranas plasmáticas de los hepatocitos lesionados. Por lo tanto, los extractos protegieron contra la toxicidad hepática, muy probablemente a través de la restauración de la integridad funcional de las membranas celulares con la consiguiente reducción de las transaminasas, así como a través del mecanismo antioxidante (19).

▪ **Regulación de la vía SIRT1-AMPK.**

El factor regulador de esteroides vinculante proteína-1 (SREBP1) y los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR α) regulan el equilibrio entre la oxidación de los ácidos grasos y la lipogénesis durante el desarrollo de enfermedades hepáticas alcohólicas. Sin embargo, el consumo de etanol inhibe la actividad de PPAR α y mejora la lipogénesis enucleada impulsada por SREBP1c en el hígado. PPAR α y SREBP1 están regulados por la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Muchos estudios proporcionan evidencia de que la AMPK está involucrada en la lesión hepática inducida por etanol (61).

Durante la síntesis de ácidos grasos, la ACC cataliza un paso limitante de la velocidad. Esta enzima se inactiva cuando es fosforilada por AMPK, lo que disminuye la síntesis de ácidos grasos. AMPK también inhibe la biosíntesis hepática de colesterol y ácidos grasos mediada por SREBP1 mediante la inhibición de ligandos endógeno. El consumo agudo de etanol reduce notablemente el nivel de proteína de p-AMPK, SIRT1 y PPAR α , pero el tratamiento con *L. caerulea* revirtió este efecto. Simultáneamente, *L. caerulea* regula la expresión de ARNm de SIRT1 y PPAR α provocada por la ingesta de etanol. El consumo de etanol suprime la fosforilación de AMPK y el extracto de *L. caerulea* activa la fosforilación de AMPK. El tratamiento con etanol disminuye la expresión de SIRT1 mientras que el extracto de *L. caerulea* aumenta la expresión de SIRT1. Estos resultados indican que el extracto de *L. caerulea* previene la acumulación de lípidos hepáticos al disminuir la lipogénesis, manteniendo así el equilibrio en el metabolismo de los lípidos hepáticos a través de la vía SIRT1-AMPK (61).

Se ha demostrado el efecto hepatoprotector de la antocianina, la cual ha sido muy bien estudiada en *L. caerulea*, una de las plantas productoras de este metabolito. Los tratamientos con *L. caerulea* suprimen la activación de SREBP-1 inducida por etanol (61).

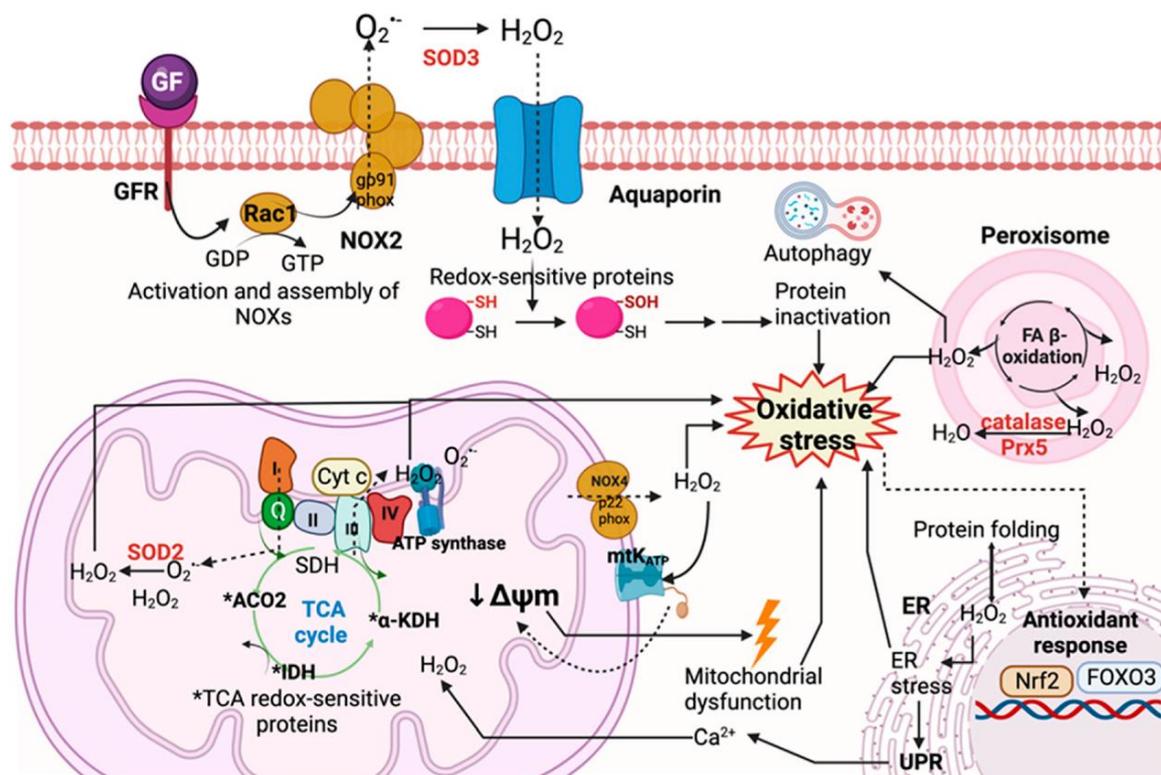


Figura 8. Mecanismo de acción estrés oxidativo, estrés nitrosativo, activación factor 2 (126).

7. PERSPECTIVAS FUTURAS:

El uso de productos frente al tratamiento convencional de diversas enfermedades, entre ellas las hepáticas se ha incrementado en las últimas décadas. Los fármacos hepatoprotectores pueden mejorar la capacidad del hígado para contrarrestar el estrés oxidativo y la necrosis celular, sin embargo, en la actualidad existen diferentes problemas hepáticos con diferentes fármacos y el uso de plantas medicinales ha seguido siendo una buena fuente de productos naturales para el tratamiento de diversas enfermedades.

Los agentes hepatoprotectores de origen natural son importantes productos farmacéuticos, estos incluyen a los 119 metabolitos secundarios identificados en la presente revisión sistemática donde se han incluido al ácido ursólico, gálico, elágico y oleanólico.

El conocimiento actual sobre estos componentes fitoquímicos con propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias, antioxidantes, hepatoprotectoras, entre otras es aún limitado. Es por ello que, la presente investigación se realizó con el fin de objetivo realizar una revisión sistemática de los metabolitos secundarios sintetizados por plantas con

efecto hepatoprotector. La búsqueda de nuevas sustancias hepatoprotectoras es aún un área de investigación en curso, ya que la tasa de enfermedades hepáticas y muertes relacionadas a ellas continúa en aumento y los metabolitos secundarios se han convertido en una alternativa terapéutica con una prospectiva sustitución de los fármacos convencionales comercializados en la práctica, sin embargo, muchos ellos muestran efectos secundarios.

Los químicos y químicos farmacéuticos de todo el mundo siempre se han sentido atraídos por los productos naturales durante las últimas cinco décadas. La búsqueda de estos metabolitos secundarios, puede servir de base para proyectos futuros que incluirían la extracción de los metabolitos ya mencionados, para ser investigados *in vivo* y demostrar nuevamente su eficacia hepatoprotectora. Resultaría interesante, la implementación de un área específica dedicada a la investigación de fármacos naturales entre ellos los hepatoprotectores, ello permitiría la investigación, siguiendo algunas indicaciones tales como la extracción de los metabolitos secundarios, ensayos *in vitro* y posteriormente ensayos *in vivo*, para la comercialización futura de estos. Además, resultaría beneficioso contar con un área administrativa que distribuya los productos desarrollados por los estudiantes e investigadores para la autofinanciación de estos trabajos de investigación.

8. CONCLUSIONES:

- Entre las 62 publicaciones seleccionadas se identificaron 58 plantas sintetizadoras de metabolitos secundarios con efecto hepatoprotector, 10 publicaciones tuvieron doble referencia enfocada en *Silybum marianum* L., *Tetrapleura tetráptera*, *Passiflora subpeltata* Ortega, *Ziziphus jujuba* Mill. y *Moringa oleífera* Lam, las 3 últimas, así como las siguientes 7 plantas reportaron estudios farmacológicos por su alto contenido de metabolitos secundarios: *Juniperus phoenicea* L., *Albizia lebeck* (L.), *Morus alba* L., *Lonicera caerulea* L., *Tylophora indica* (Burm f.) Merrill., *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb., *Vernonia amigdalina*. Además, las siguientes plantas presentaron mayor cantidad de metabolitos secundarios hepatoprotectores: *Prunus avium* L., *Prunus cerasus* L., *Calligonum arich* L. y *Daphne mucronata* Royle.
- En la revisión sistemática se determinaron 119 metabolitos secundarios diferentes, siendo el más reportado la quercetina, ácido quínico, catequina principalmente seguidos del kaempferol, ácido málico, ácido ursólico, ácido gálico, ácido cafeico,

rutina, también ácido betulínico, bellidifolina, magniferina, ácido elágico, ácido succínico, ácido oleanólico, ácido maslínico y ácido p-cumárico, Asimismo, se reportó al metabolito silimarina, conocida por su fuerte actividad hepatoprotectora y antioxidante, según refiere la literatura.

- En cuanto al mecanismo de acción la actividad hepatoprotectora por los compuestos fenólicos presentes en las plantas como: silimarina, quercetina, catequina, kaempferol entre otros se debe principalmente a la captación de radicales libres producidos por diversos eventos en las células, evitando el daño producido por el estrés oxidativo. Dado que las publicaciones de interés toman diversas perspectivas y estudios con resultados relevantes, presentan otros mecanismos de acción como son: actividad inhibitoria frente a la β -glucuronidasa es el caso del ácido quínico y ácido málico. La captación del óxido nítrico y posterior reducción del estrés nitrosativo, activación del factor 2, estabilidad de las membranas, regulación de la vía SIRT1-AMPK. Los resultados de esta revisión sistemática brindan un sustento teórico para discusiones sobre tratamientos alternativos a base de plantas medicinales, así como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedad hepática alcohólica, cirrosis, VHC, insuficiencia hepática aguda y enfermedad hepática causada por fármacos.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahadevan V. Anatomy of the liver. *Int J Surg C* [Publicación periódica en línea]. 2020; 38(8): p. 427-431. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931914002191#:~:text=The%20liver%20lies%20high%20up,part%20of%20the%20left%20hypochondrium.>
2. Ma Z, Zhang B, Fan Y, Wang M, Kebebe D, Li J, et al. Traditional Chinese medicine combined with hepatic targeted drug delivery systems: A new strategy for the treatment of liver diseases. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2019; 117: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219314179?via%3Dihub.>
3. Thanebal S, Vun-Sang S, Iqbal M. Hepatoprotective effects of *Pandanus amaryllifolius* against carbon tetrachloride (CCl₄) induced toxicity: A biochemical and histopathological study. *Arab J Chem* [Publicación periódica en línea]. 2021; 14(10): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535221004056.>
4. Ginè P, Krag A, Abraldes J, Solà E, Fabrellas N, Kamath P. Liver cirrhosis. *Lancet* [Publicación periódica en línea]. 2021; 389(10308): p. 1359-1376. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362101374X.>
5. Figueroa A, Ruiz J, Téllez L, Martín-Mateos R. Alcohol-induced liver disease. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Publicación periódica en línea]. 2020; 13(4): p. 182-190. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220300457.>
6. Moctezuma-Velázquez C. Current treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Méx* [Publicación periódica en línea]. 2018; 83(2): p. 125-133. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618300405.>
7. Rouf R, Ghosh P, Uzzaman M, Sarker D, Zahura F, Uddin S, et al. Plantas hepatoprotectoras de Bangladesh: una revisión biofitoquímica y perspectivas futuras. *Evid Based Complement Alternat Med* [Publicación periódica en línea]. 2021;: p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8423546/#B8.>
8. Shah N, Ventura-Cots M, Abraldes J, Alboraie M, Alfadhli A, Argemi J, et al. Alcohol-related Liver Disease is Rarely Detected at Early Stages Compared With Liver Diseases of Other Etiologies Worldwide. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Publicación periódica en línea]. 2019; 17(11): p. 2320-2329. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682466/.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682466/>.)

9. Ali M, Khan T, Fatima K, Ain Q, Ovais M, Talha A, et al. Selected hepatoprotective herbal medicines: Evidence from ethnomedicinal applications, animal models, and possible mechanism of actions. *Phytother Res [Publicación periódica en línea]*. 2018; 32(2): p. 199-215. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167792/>.
10. Sarin S, Kumar M, Eslam M, George J, Mahtab M, Fazle S, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol [Publicación periódica en línea]*. 2020; 5(2): p. 167-228. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164809/>.
11. Zhang S, Zhang L, Zou H, Qiu L, Zheng Y, Yang D, et al. Effects of Light on Secondary Metabolite Biosynthesis in Medicinal Plants. *Front Plant Sci [Publicación periódica en línea]*. 2021; 12: p. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2021.781236/full>.
12. Erb M, Kliebenstein D. Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. *Plant Physiol [Publicación periódica en línea]*. 2020; 184(1): p. 39-52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7479915/>.
13. Gangaram S, Naidoo Y, Dewir Y, El-Hendawy S. Phytochemicals and Biological Activities of Barleria (Acanthaceae). *Plants [Publicación periódica en línea]*. 2022; 11(1): p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8747396/>.
14. Abima J, Renu A, Vijayaraghavan P. Insights of antidiabetic, anti-inflammatory and hepatoprotective properties of antimicrobial secondary metabolites of corm extract from *Caladium x hortulanum*. *Saudi J Biol Sci [Publicación periódica en línea]*. 2018; 25(8): p. 1755-1761. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X18300822>.
15. Bridi R, Lino von G, Gómez M, Andia M, Oyarzún J, Núñez P, et al. Hepatoprotective species from the Chilean medicinal flora: *Junellia spathulata* (Verbenaceae). *J Ethnopharmacol [Publicación periódica en línea]*. 2021; 267: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874120334310>.
16. Venmathi B, Iqbal M, Gangadaran P, Ahn B, Rao P, Shah M. Hepatoprotective Potential of Malaysian Medicinal Plants: A Review on Phytochemicals, Oxidative Stress, and Antioxidant Mechanisms. *Molecules [Publicación periódica en línea]*. 2022; 27(5): p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8911738/>.
17. Ullah R, Alqahtani A, Noman O, Alqahtani A, Ibenmoussa S, Bourhiac M. A review on ethno-medicinal plants used in traditional medicine in the Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci [Publicación periódica en línea]*. 2020; 27(10): p.

2706-2718. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499296/>.

18. Wagay N, Rafiq S, Rather M, Tantray Y, Lin F, Wani S, et al. Secondary Metabolite Profiling, Anti-Inflammatory and Hepatoprotective Activity of *Neptunia triquetra* (Vahl) Benth. *Molecules* [Publicación periódica en línea]. 2021; 26(23): p. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/23/7353/htm>.
19. El-Askary H, Handoussa H, Badria F, El-Khatib A, Alsayari A, Linscheid M, et al. Characterization of hepatoprotective metabolites from *Artemisia annua* and *Cleome droserifolia* using HPLC/PDA/ESI/MS–MS. *Rev bras farmacogn* [Publicación periódica en línea]. 2019; 29(2): p. 213-220. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X18302357>.
20. Wannes w, Touns M. Phytochemical composition and health properties of *Lycium europaeum* L.: A review. *Acta Ecol Sin* [Publicación periódica en línea]. 2021; 41(5): p. 390-401. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1872203220302067>.
21. Reza S, Rahman S, Hassan M, Basher M, Islam A, Naznin N, et al. Antidiabetic and hepatoprotective potential of whole plant extract and isolated compounds of *Aeginetia indica*. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2020; 132: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220311343>.
22. Adamu B, Emiru Y, Sintayehu B, Araya E, Periasamy G, Hiben M. In vivo Hepatoprotective and in vitro Radical Scavenging Activities of Extracts of *Rumex abyssinicus* Jacq. Rhizome. *J Exp Pharmacol* [Publicación periódica en línea]. 2020; 12: p. 221-231. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417928/>.
23. Elangovan A, Ramachandran J, Lakshmanan D, Ravichandran G, Thilagar S. Ethnomedical, phytochemical and pharmacological insights on an Indian medicinal plant: The balloon vine (*Cardiospermum halicacabum* Linn.). *J Ethnopharmacol* [Publicación periódica en línea]. 2022; 291: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874122001817>.
24. Mwangi R, Macharia J, Wagara I, Bence R. The medicinal properties of *Cassia fistula* L: A review. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2021; 144: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221010246>.
25. Amanat M, Reza S, Shuvo S, Ahmed K, Hossain H, Tawhid M, et al. *Zingiber roseum* Rosc. rhizome: A rich source of hepatoprotective polyphenols. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2021; 139: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221004558>.

26. Teofilović B, Tomas A, Martić N, Stilinović N, Popović M, Čapo I, et al. Antioxidant and hepatoprotective potential of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) extract in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *J Funct Foods* [Publicación periódica en línea]. 2021; 87: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464621004321>.
27. Bakr R, Shahat E, Elissawy A, Fayez A, Eldahshan O. Evaluation of the hepatoprotective activity of *Pulicaria incisa* subspecies *candolleana* and in silico screening of its isolated phenolics. *J Ethnopharmacol* [Publicación periódica en línea]. 2021; 271: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874120336552>.
28. Shebbo S, Joumaa M, Kawach R, Borjac J. Hepatoprotective effect of *Matricaria chamomilla* aqueous extract against 1,2-Dimethylhydrazine-induced carcinogenic hepatic damage in mice. *Heliyon* [Publicación periódica en línea]. 2020; 6(6): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844020309269#!>
29. Zeng X, Guo F, Ouyang D. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin. *Fitoterapia* [Publicación periódica en línea]. 2020; 140: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X19317277>.
30. She B, Zhao C, Wang Y, Peng Y, Cheng J, Li Z, et al. Aucubin inhibited lipid accumulation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 and AMPK signalling pathways. *J Cell Mol Med or Jcmm* [Publicación periódica en línea]. 2019; 23(6): p. 4063-4075. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.14293>.
31. Villanueva-Toledo J, Chale-Dzul J, Castillo-Bautista C, Olivera-Castillo L, Rangel-Méndez J, Graniel-Sabido M, et al. Hepatoprotective effect of an ethanol extract of *Tradescantia pallida* against CCl₄-induced liver damage in rats. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2020; 135: p. 444-450. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629920311017>.
32. Sulaimon L, Obuotor E, Rabiū L, Shehu A, Aliyu M, Shiro M. Antioxidant and hepatoprotective potentials of ethanol stem bark extract of *Daniela oliveri* (Rolfe) Hutch and Dalz (Caesalpinaceae). *Synergy* [Publicación periódica en línea]. 2020; 11: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213713020300067>.
33. Soltani F, Moghadam O, Nadalizadeh N, Emami S, Javadi B. Anti-genotoxic and cytoprotective effects of a multi-herbal extract against oxidative stress induced by hydrogen peroxide in HepG2 cells. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2021; 140: p. 11-16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629921001101>.

34. Halim H, Girsang E, Napiah A. Hepatoprotective Effectiveness Test Of Salam Leaf Extract In Anthracyclin-Induced Rats. *Int J Health Pharm* [Publicación periódica en línea]. 2019; 2(1): p. 36-52. Available from: <http://ijhp.net/index.php/IJHP/article/view/11/14>.
35. Prasathkumar M, Anisha S, Dhriya C, Becky R, Sadhasivam S. Therapeutic and pharmacological efficacy of selective Indian medicinal plants – A review. *Phytomedicine* [Publicación periódica en línea]. 2021; 1: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667031321000117>.
36. Youssef F, Ashour M, El-Beshbishy H, Singab A, Wink M. Metabolic Profiling of *Buddleia indica* Leaves using LC/MS and Evidence of their Antioxidant and Hepatoprotective Activity Using Different In Vitro and In Vivo Experimental Models. *Antioxidants* [Publicación periódica en línea]. 2019; 8(9): p. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/9/412/htm>.
37. Erdoğan M, Konya R, Özhan Y, Sipahi H, Çinbilgel I, Masullo M, et al. Secondary metabolites from *Scutellaria brevibracteata* subsp. *subvelutina* and their in vitro anti-inflammatory activities. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2021; 139: p. 12-18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629921000387>.
38. Kanchan B, Prerna B, Simran K. Medicinal Value of Secondary Metabolites of Pines grown in Himalayan Region of India. *Res J Biotech* [Publicación periódica en línea]. 2020; 15(7): p. 131-140. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Simran-Kaur-57/publication/344150298_Medicinal_Value_of_Secondary_Metabolites_of_Pines_grown_in_Himalayan_Region_of_India/links/5f55a32aa6fdcc9879d2fefb/Medicinal-Value-of-Secondary-Metabolites.
39. Jain D, Chaudhary P, Kotnala A, Hossain R, Bisht K, Nabil M. Hepatoprotective activity of medicinal plants: A mini review. *J Med Plants Stud* [Publicación periódica en línea]. 2020; 8(5): p. 183-188. Available from: <https://www.plantsjournal.com/archives/2020/vol8issue5/PartC/8-5-40-675.pdf>.
40. Salem G, Alamyel F, Abushaala F, Hussain S, Elnory K, Abusheba H, et al. Evaluation of the hepatoprotective, anti-inflammatory, antinociceptive and antiepileptic activities of *Chrysanthemum trifurcatum*. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2019; 117: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219307632>.
41. Ojeaburu S, Oriakhi K. Hepatoprotective, antioxidant and, anti-inflammatory potentials of gallic acid in carbon tetrachloride-induced hepatic damage in Wistar rats. *Toxicol Rep* [Publicación periódica en línea]. 2021; 8: p. 177-185. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750021000019>.
42. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. [Online]; 2019. Acceso 24 de marzo de 2022. Disponible en:

<https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>.

43. Laouar A, Klibet F, Bourogaa E, Benamara A, Boumendjel A, Chefrour A, et al. Potential antioxidant properties and hepatoprotective effects of *Juniperus phoenicea* berries against CCl₄ induced hepatic damage in rats. *Asian Pac j trop* [Publicación periódica en línea]. 2017; 10(3): p. 263-269. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764516305892>.
44. Al-Massarani S, El A, El M, Al-Said M, Abdel-Kader M, Basudan O, et al. New acyclic secondary metabolites from the biologically active fraction of *Albizia lebbek* flowers. *Saudi Pharm J* [Publicación periódica en línea]. 2017; 25(1): p. 110-119. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016416300342>.
45. Karak S, Nag G, De B. Metabolic profile and β -glucuronidase inhibitory property of three species of *Swertia*. *Rev Bras Farmacogn* [Publicación periódica en línea]. 2017; 27(1): p. 105-111. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X16303404>.
46. Erukainure O, Onifade O, Odjobo B, Olasehinde T, Adesioye T, Tugbobo-Amisu A, et al. Ethanol extract of *Tetrapleura tetraptera* fruit peels: Chemical characterization, and antioxidant potentials against free radicals and lipid peroxidation in hepatic tissues. *J Taibah Univ Sci* [Publicación periódica en línea]. 2017; 11(6): p. 861-867. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S165836551730047X>.
47. Ayoolu O, Ogbale O, Ajaiyeoba E, Nchiozem-Ngnitedem V, Demissie T, Elbadawi M, et al. Flavanols from *Tetrapleura tetraptera* with cytotoxic activities. *Fitoterapia* [Publicación periódica en línea]. 2022; 160: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X22000843>.
48. Fernandes F, Andrade P, Ferreres F, Gil-Izquierdo A, Sousa-Pinto I, Valentão P. The chemical composition on fingerprint of *Glandora diffusa* and its biological properties. *Arab J Chem* [Publicación periódica en línea]. 2017; 10(5): p. 583-595. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535215000313>.
49. Roubalová L, Dinkova-Kostova A, Biedermann D, Křen V, Ulrichová J, Vrba J. Flavonolignan 2,3-dehydrosilydianin activates Nrf2 and upregulates NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 in Hepa1c1c7 cells. *Fitoterapia* [Publicación periódica en línea]. 2017; 119: p. 115-120. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X17303027>.
50. Ledur P, Santuario J. Cytoprotective effects of curcumin and silymarin on PK-15 cells exposed to ochratoxin A, fumonisin B1 and deoxynivalenol. *Toxicon* [Publicación periódica en línea]. 2020; 185: p. 97-103. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010120303044>.

51. Shettar A, Sateesh M, Kaliwal B, Vedamurthy A. In vitro antidiabetic activities and GC-MS phytochemical analysis of *Ximenia americana* extracts. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2017; 111: p. 202-211. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629916304367>.
52. Chiu Y, Chou S, Chiu C, Kao C, Wu K, Chen C, et al. Hepatoprotective effect of the ethanol extract of *Polygonum orientale* on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *J Food Drug Anal* [Publicación periódica en línea]. 2018; 26(1): p. 369-379. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949817300923>.
53. Shanmugam S, Gomes I, Denadai M, Dos Santos B, De Souza A, Narain N, et al. UHPLC-QqQ-MS/MS identification, quantification of polyphenols from *Passiflora subpeltata* fruit pulp and determination of nutritional, antioxidant, α -amylase and α -glucosidase key enzymes inhibition properties. *Int Food Res J* [Publicación periódica en línea]. 2018; 108: p. 611-620. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996918302771>.
54. Shanmugam S, Thangaraj P, Dos Santos B, Trindade G, Narain N, De Olivera A, et al. Protective effects of flavonoid composition rich *P. subpeltata* Ortega. on indomethacin induced experimental ulcerative colitis in rat models of inflammatory bowel diseases. *J Ethnopharmacol* [Publicación periódica en línea]. 2020; 248: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874119320082>.
55. Yuvaraj K, Arumugan G. Anti-inflammatory and preventive activity of white mulberry root bark extract in an experimental model of pancreatitis. *J Tradit Complement Med* [Publicación periódica en línea]. 2018; 8(4): p. 497-505. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411018300117>.
56. Abdel-Kader , Hamad A, Alanazi M, Alanazi A, Ali R, Foudah A, et al. Caracterización y evaluación hepatoprotectora de sesquiterpenos y diterpenos de las partes aéreas de *Juniperus sabina* L. *Saudi Pharm J* [Publicación periódica en línea]. 2019; 27(7): p. 920-929. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016419300921>.
57. Kanhar S, Sahoo A. Ameliorative effect of *Homalium zeylanicum* against carbon tetrachloride-induced oxidative stress and liver injury in rats. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2019; 111: p. 305-314. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333221837464X>.
58. Pérez-González M, Macías-Rubalcava M, Hernández-Ortega S, Siordia-Reyes G, Jiménez-Arellanes M. Additional compounds and the therapeutic potential of *Cnidioscolus chayamansa* (McVaugh) against hepatotoxicity induced by antitubercular drugs. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2019; 117: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219312594>.

59. Yahia Y, Bagues M, Zaghdoud C, Al-Amri S, Nagaz K, Guerfel. Phenolic profile, antioxidant capacity and antimicrobial activity of *Calligonum arich* L., desert endemic plant in Tunisia. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2019; 124: p. 414-419. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629919303060>.
60. Sharan S, Sarín N, Mukhopadhyay K. Elicitor-mediated enhanced accumulation of ursolic acid and eugenol in hairy root cultures of *Ocimum tenuiflorum* L. is age, dose, and duration dependent. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2019; 124: p. 199-210. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629919300353>.
61. Zou A, Wang S, Liu L, Yao Y, Guo J. Understanding the effect of anthocyanin extracted from *Lonicera caerulea* L. on alcoholic hepatosteatorosis. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2019; 117: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219320335>.
62. Singh K, Patra A. Evaluation of adaptogenic potential of *Polygonatum cirrhifolium* (Wall.) Royle: In vitro, in vivo and in silico studies. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2019; 121: p. 159-177. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629918316673>.
63. Al-Sheddi E, Al-Zaid N, Al-Oqail M, Al-Massarani S, El-Gamal A, Farshori N. Evaluation of cytotoxicity, cell cycle arrest and apoptosis induced by *Anethum graveolens* L. essential oil in human hepatocellular carcinoma cell line. *Saudi Pharm J* [Publicación periódica en línea]. 2019; 27(7): p. 1053-1060. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016419301161>.
64. Karakaya S, Yilmaz S, Koca M, Sytar O. Screening of non-alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from extracts and essential oils of *Anthriscus nemorosa* (M.Bieb.) Spreng. (Apiaceae). *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2019; 125: p. 261-269. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629919304788>.
65. Hu J, Xu X, Li W, Wang Y, Liu Y, Wang Z, et al. Ginsenoside Rk1 ameliorates paracetamol-induced hepatotoxicity in mice through inhibition of inflammation, oxidative stress, nitrative stress and apoptosis. *J Ginseng Res* [Publicación periódica en línea]. 2019; 43(1): p. 10-19. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1226845317300167>.
66. Goswami P, Banerjee R, Mukherjee A. Potential antigenotoxicity assessment of *Ziziphus jujuba* fruit. *Heliyon* [Publicación periódica en línea]. 2019; 5(5): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844019302348>.
67. Savova M, Vasileva L, Mladenova S, Amirova K, Ferrante C, Orlando G, et al. *Ziziphus jujuba* Mill. leaf extract restrains adipogenesis by targeting PI3K/AKT signaling pathway. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2021;

- 141: p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221007162>.
68. Pereira P, Rezende E, Acco A, Lacomini M, Côrtes L. Chemical characterization of polysaccharides from *Baccharis trimera* (Less.) DC. infusion and its hepatoprotective effects. *Int Food Res J* [Publicación periódica en línea]. 2020; 136: p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996920305354>.
69. Razak S, Afsar T, Al-Disi D, Almajwal A, Arshad M, Alyosef A, et al. GCMS fingerprinting, in vitro pharmacological activities, and in vivo anti-inflammatory and hepatoprotective effect of selected edible herbs from Kashmir valley. *J King Saud Univ Sci* [Publicación periódica en línea]. 2020; 32(6): p. 2868-2879. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364720302214>.
70. Whaid A, Mahmoud S, Yousef A, Okasha A, Solimán H. Dietary fiber of psyllium husk (*Plantago ovata*) as a potential antioxidant and hepatoprotective agent against CCl₄-induced hepatic damage in rats. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2020; 130: p. 208-214. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629919311482>.
71. Nazar S, Hussain M, Khan A, Muhammad G, Bukhari S. Alkaloid-rich plant *Tylophora indica*; current trends in isolation strategies, chemical profiling and medicinal applications. *Arab J Chem* [Publicación periódica en línea]. 2020; 13(8): p. 6348-6365. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187853522030191X>.
72. Mendoza D, Arias J, Cuaspud O, Ruiz O, Arias M. FT-NIR spectroscopy and RP-HPLC combined with multivariate analysis reveals differences in plant cell suspension cultures of *Thevetia peruviana* treated with salicylic acid and methyl jasmonate. *Biotechnol* [Publicación periódica en línea]. 2020; 27: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215017X20300709>.
73. Prabu S, Umamaheswari A, Felciya G. Investigation on the biofilm eradication potential of selected medicinal plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biotechnol* [Publicación periódica en línea]. 2020; 28: p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215017X20302496>.
74. Padayachee B, Baijnath H. An updated comprehensive review of the medicinal, phytochemical and pharmacological properties of *Moringa oleifera*. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2020; 129: p. 304-316. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629919305277>.
75. Yang J, Ma J, Song Y, Liu Y, Wang Q, Ma S, et al. New phenolic constituents obtained from *Polygonum multiflorum*. *Chin Herb Med* [Publicación periódica en línea]. 2020; 12(3): p. 342-346. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1674638420300551>.

76. Das D, Bandyopadhyay M. Novel approaches towards over-production of andrographolide in in vitro seedling cultures of *Andrographis paniculata*. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2020; 128: p. 77-86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629919309810>.
77. Oyedemi B, Oyedemi S, Swain S, Prieto J, Stapleton P. Bactericidal and antibiotic-modulation activities of methanol crude extracts of *Ligustrum lucidum* and *Lobelia inflata* against MRSA phenotypes: Molecular docking studies of some isolated compounds from both plants against DNA gyrase A. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2020; 130: p. 54-63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629919303643>.
78. Dermamé A, Kpegba K, Eloh K, Osei-Safo D, Amewu R, Caboni P. Differential constituents in roots, stems and leaves of *Newbouldia laevis* Thunb. screened by LC/ESI-Q-TOF-MS. *Results Phys* [Publicación periódica en línea]. 2020; 2: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211715620300308>.
79. De Sá B, Tavares K, Sánchez-Ortiz B, Barros L, Matias A, Machado L, et al. Hydroethanolic extract from *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrecasas and its marker bergenin: Toxicological and pharmacokinetic studies in silico and in vivo on zebrafish. *Toxicol Rep* [Publicación periódica en línea]. 2020; 7: p. 217-232. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750019303476>.
80. Chitra J, Mohamed S, Senthil S, Venkataraman A, Vijayaraghavan R, Nagarajan Y. HPLC characterization, acute and sub-acute toxicity evaluation of bark extract of *Rhizophora mucronata* in Swiss Albino mice. *Heliyon* [Publicación periódica en línea]. 2020; 6(1): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844019367672>.
81. Shanmugam S, Dutra R, Rajan M, Leite M, Dos Santos M, Melo M, et al. Volatile profiling and UHPLC-QqQ-MS/MS polyphenol analysis of *Passiflora leschenaultii* DC. fruits and its anti-radical and anti-diabetic properties. *Int Food Res J* [Publicación periódica en línea]. 2020; 133: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996920302271>.
82. Arunachalam K, Sabino A, Macho A, Corsino J, Pavan E, De fritas F, et al. *Piper umbellatum* L. (Piperaceae): Phytochemical profiles of the hydroethanolic leaf extract and intestinal anti-inflammatory mechanisms on 2,4,6 trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis in rats. *J Ethnopharmacol* [Publicación periódica en línea]. 2020; 254: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874119337602>.
83. Aja P, Ekpono E, Awoke J, Famurewa A, Izekwe F, Okoro E, et al. Hesperidin ameliorates hepatic dysfunction and dyslipidemia in male Wistar rats exposed to cadmium chloride. *Toxicol Rep* [Publicación periódica en línea]. 2020; 7: p.

Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221475002030408X>.

84. Liu J, Wu Y, Wang Y, Wu X, Li Y, Gao C, et al. Hepatoprotective effect of polysaccharide isolated from *Sonneratia apetala* fruits on acetaminophen-induced liver injury mice. *J Funct Foods* [Publicación periódica en línea]. 2021; 86: p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464621003340>.
85. Yao F, Wang X, Cao X, Zhang K, Sun J, Li Y, et al. Integration of transcriptomics and metabolomics confirmed hepatoprotective effects of steamed shoot extracts of ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) on toxicity caused by overdosed acetaminophen. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2021; 143: p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221009616>.
86. Chen F, Li L, Peng M, Yan Y, Wang L, Li , et al. Identification of triterpenoids and hepatoprotective property of *Fructus Rosa roxburghii* against alcohol-induced liver injury by regulating keap1- Nrf2 signaling. *Phytomedicine* [Publicación periódica en línea]. 2021; 1(4): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667031321000841>.
87. Ginting A, Lister N, Girsang E, Widowati W, Yusepany D, Azizah A, et al. Hepatotoxicity prevention in Acetaminophen-induced HepG2 cells by red betel (*Piper crocatum* Ruiz and Pav) extract from Indonesia via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-necrotic. *Heliyon* [Publicación periódica en línea]. 2021; 7(1): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844020324634>.
88. Bostami RKR, Rabino Z, Siddiqui N, Islam T. Boosting animal performance, immune index and antioxidant status in post-weaned bull calves through dietary augmentation of selective traditional medicinal plants. *Vet Anim Sci* [Publicación periódica en línea]. 2021; 14: p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451943X21000338>.
89. Nazir N, Muhammad J, Ghaffar R, Nisar M, Zahoor M, Uddin F, et al. Phytochemical profiling and antioxidant potential of *Daphne mucronata* Royle and action against paracetamol-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rabbits. *Saudi J Biol Sci* [Publicación periódica en línea]. 2021; 28(9): p. 5290-5301. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X21004289>.
90. Syahputra R, Harahap U, Dalimunthe A, Pandapotan M, Satria D. Protective effect of *Vernonia amygdalina* Delile against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Heliyon* [Publicación periódica en línea]. 2021; 7(7): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844021015371>.

91. Rahman M, Shahab N, Miah P, Rahaman M, Kabir A, Subhan N, et al. Polyphenol-rich leaf of *Aphanamixis polystachya* averts liver inflammation, fibrogenesis and oxidative stress in ovariectomized Long-Evans rats. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2021; 138: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221003152>.
92. Mahmoud F, Abdelaal S, Mohammed O, El-Shazly A, Daoud R, Raey M, et al. *Syzygium jambos* extract mitigates pancreatic oxidative stress, inflammation and apoptosis and modulates hepatic IRS-2/AKT/GLUT4 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2021; 142: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221008684>.
93. Murade V, Waghmare A, Pakhare D, Dichayal S, Patil R, Wanjari M, et al. A plausible involvement of GABAA/benzodiazepine receptor in the anxiolytic-like effect of ethyl acetate fraction and quercetin isolated from *Ricinus communis* Linn. leaves in mice. *Phytomedicine* [Publicación periódica en línea]. 2021; 1(3): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667031321000233>.
94. Tareen A, Panezai M, Sajjad A, Achazai J, Kakar A, Khan N. Comparative analysis of antioxidant activity, toxicity, and mineral composition of kernel and pomace of apricot (*Prunus armeniaca* L.) grown in Balochistan, Pakistan. *Saudi J Biol Sci* [Publicación periódica en línea]. 2021; 28(5): p. 2830-2839. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X21000887>.
95. Liquat I, Khan A, Khan S. Pharmacological evaluation of continentalic acid for antidiabetic potential. *Biomed Pharmacother* [Publicación periódica en línea]. 2021; 138: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221001967>.
96. Wojdylo A, Nowicka P, Turkiewicz I, Tkacz K. Profiling of polyphenols by LC-QTOF/ESI-MS, characteristics of nutritional compounds and in vitro effect on pancreatic lipase, α -glucosidase, α -amylase, cholinesterase and cyclooxygenase activities of sweet (*Prunus avium*) and sour (*P. cerasus*) cherries le. *Ind Crops Prod* [Publicación periódica en línea]. 2021; 174: p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669021009791>.
97. Beeby E, Poças J, Magalhães M, Collins T, Lemos M, Barros L, et al. Secondary metabolites (essential oils) from sand-dune plants induce cytotoxic effects in cancer cells. *J Ethnopharmacol* [Publicación periódica en línea]. 2020; 258(1): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874119349633>.
98. Elmhalli F, Garboui S, Borg A, Mozūraitis R, Baldauf S, Grandi G. Acaricidal activity against *Ixodes ricinus* nymphs of essential oils from the Libyan plants *Artemisia herba alba*, *Origanum majorana* and *Juniperus phoenicea*. *Vet Parasitol*

- Reg Stud Rep [Publicación periódica en línea]. 2021; 24: p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405939021000472>.
99. Latif A, Ahmad S, Saeed S, Muhammad S, Mahmood Z, Muqarrab A, et al. Pollination biology of *Albizia lebbek* (L.) Benth. (Fabaceae: Mimosoideae) with reference to insect floral visitors. Saudi J Biol Sci [Publicación periódica en línea]. 2019; 26(7): p. 1548-1552. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X18303024>.
100. Massarani S, Gamal A, Abd M, Said M, Abdel M, Basudan O, et al. New acyclic secondary metabolites from the biologically active fraction of *Albizia lebbek* flowers. Saudi Pharm J [Publicación periódica en línea]. 2017; 25(1): p. 110-119. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016416300342>.
101. Desai T, Shrikant J. Anticancer activity of saponin isolated from *Albizia lebbek* using various in vitro models. J Ethnopharmacol [Publicación periódica en línea]. 2019; 231(1): p. 494-502. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874118330782>.
102. Avoseh O, Mtunzi F, Ogunwande I, Ascrizzi R, Guido F. *Albizia lebbek* and *Albizia zygia* volatile oils exhibit anti-nociceptive and anti-inflammatory properties in pain models. J Ethnopharmacol [Publicación periódica en línea]. 2021; 268(14): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874120335649>.
103. Tavares D, Miranda M, Tonetto A, Pires A, Ronildo W. Karyotype and nuclear DNA content variation in *Passiflora* L. Sci Hortic [Publicación periódica en línea]. 2020; 272(1): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304423820303605>.
104. Oliveira E, Monteiro L, Andrade A. Morphoanatomy and ecology of the extrafloral nectaries in two species of *Passiflora* L. (Passifloraceae). S African J Bot [Publicación periódica en línea]. 2021; 143(1): p. 248-255. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629921002994>.
105. Paksu U, Engin B. Electron spin resonance (ESR) spectroscopy study of gamma-irradiated dried white mulberry (*Morus Alba* L.) fruits. Radiat Phys Chem [Publicación periódica en línea]. 2022; 197(1): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X22002584>.
106. Zhang R, Zhang Q, Zhu S, Liu B, Liu F, Xu Y. Mulberry leaf (*Morus alba* L.): A review of its potential influences in mechanisms of action on metabolic diseases. Pharmacol Res [Publicación periódica en línea]. 2022; 175(1): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661821006137>.
107. Aelenei P, Vlad S, Horhoge C, Rimbu C, Dimitriu G, Macovei I, et al. *Morus alba* leaf extract: Metabolite profiling and interactions with antibiotics against *Staphylococcus* spp. including MRSA. Phytochem Lett [Publicación periódica en

- línea]. 2019; 31(1): p. 217-224. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874390018307109>.
108. Ji S, Zhu C, Gao S, Shao X, Chen X, Zhang H, et al. Morus alba leaves ethanol extract protects pancreatic islet cells against dysfunction and death by inducing autophagy in type 2 diabetes. *Phytomedicine* [Publicación periódica en línea]. 2021; 83(1): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711321000209>.
109. Ghobadi A, Behbahani A, Azizollah Y. Medicinal And Nutritional Properties Of Ziziphus Jujuba Mill. In *Traditional Persian Medicine And Modern Phytotherapy*. Crescent J Med Biol Sci [Publicación periódica en línea]. 2019 ; 6(2): p. 146-150. Available from:
<https://www.sid.ir/en/Journal/ViewPaper.aspx?ID=776249>.
110. Li D, Yue D, Liu D, Zhang L, Song S. Phytochemical and chemotaxonomic study on Ziziphus Jujuba Mill. (Rhamnaceae). *Biochem Syst Ecol* [Publicación periódica en línea]. 2020; 91(1): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305197820300995>.
111. Wang L, Fu H, Wangw , wANG y, Zheng F, Ni H, et al. Analysis of reducing sugars, organic acids and minerals in 15 cultivars of jujube (*Ziziphus jujuba* mill.) fruits in China. *J Food Compos Anal* [Publicación periódica en línea]. 2018; 73(1): p. 10-16. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889157518305738>.
112. Becker R, Szakiel A. Phytochemical characteristics and potential therapeutic properties of blue honeysuckle *Lonicera caerulea* L. (Caprifoliaceae). *J Herb Med* [Publicación periódica en línea]. 2019; 16(1): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210803318300472>.
113. De Silva K, Vasanta H. Polyphenols composition and anti-diabetic properties in vitro of haskap (*Lonicera caerulea* L.) berries in relation to cultivar and harvesting date. *J Food Compos Anal* [Publicación periódica en línea]. 2020; 88(1): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889157519315820>.
114. Singh S, Kumar A, GPS D, KK D. Extended BBCH scale of *Moringa oleifera* Lam. and its implications for growing in Urban Food Forests. *Trees, Forests and People* [Publicación periódica en línea]. 2021; 5(1): p. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666719321000467>.
115. Kelechi P, Mgbere O, Bila D, McFarlane J. Hormonal changes, semen quality and variance in reproductive activity outcomes of post pubertal rabbits fed *Moringa oleifera* Lam. leaf powder. *Journal of Ethnopharmacology* [Publicación periódica en línea]. 2019; 233(1): p. 80-86. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874118326217>.

116. Khan J, Imran M, Saleem M, Nazir M, Touseef S, Saleem K, et al. Insight into the phytochemical composition, biological activities and docking studies of *Moringa oleifera* Lam. to authenticate its use in biopharmaceutical industries. *Ind Crops Prod* [Publicación periódica en línea]. 2021; 172(1): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669021008074>.
117. Prerna J, Bilques F, Suprima L, Bhupendra K. Foliar spray of *Moringa oleifera* Lam. leaf extracts (MLE) enhances the stevioside, zeatin and mineral contents in *Stevia rebaudiana* Betoni. *S Afr J Bot* [Publicación periódica en línea]. 2020; 132(1): p. 249-257. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629919322434>.
118. Bao Y, Xiao J, Weng Z, Lu X, Shen X, Wang F. A phenolic glycoside from *Moringa oleifera* Lam. improves the carbohydrate and lipid metabolisms through AMPK in db/db mice. *Food Chem* [Publicación periódica en línea]. 2020; 311(1): p. Available fom: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814619320874>.
119. Gupta A, Kumar R, Bhattacharyya P, Bishayee A, Pandey A. *Terminalia bellirica* (Gaertn.) roxb. (Bahera) in health and disease: A systematic and comprehensive review. *Phytomedicine* [Publicación periódica en línea]. 2020; 77(1): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711320301094>.
120. Ashutosh G, Ramesh K, Risha G, Kumar A, Kumar H, Kumar A. Antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Terminalia bellirica* and its bioactive component ellagic acid against diclofenac induced oxidative stress and hepatotoxicity. *Toxicol Rep* [Publicación periódica en línea]. 2021; 8(1): p. 44-52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750020304522>.
121. Ugbogu E, Okezie E, Dike E, Agi G, Ositadimma U, Chibuike I, et al. The Phytochemistry, Ethnobotanical, and Pharmacological Potentials of the Medicinal Plant-*Vernonia amygdalina* L. (bitter Leaf). *Complement Ther Med* [Publicación periódica en línea]. 2021; 1(1): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772371221000061>.
122. Zaitun A, Harahap U, Sitorus P, Satria D. The anticancer activities of *Vernonia amygdalina* Delile. Leaves on 4T1 breast cancer cells through phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway. *Heliyon* [Publicación periódica en línea]. 2020 ; 6(7): p. e04449. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844020312937>.
123. InnocentMary E, Aparoop D, Kamaruz Z. Antidiabetic, anthelmintic and antioxidation properties of novel and new phytocompounds isolated from the methanolic stem-bark of *Vernonia amygdalina* Delile (Asteraceae). *Scientific African* [Publicación periódica en línea]. 2020; 10(1): p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468227620303161>.

124. Mentimeter. Crea nubes de palabras en vivo. [Online]; 2014. Acceso 05 de 05 de 2023. Disponible en: <https://www.mentimeter.com/es-ES/features/word-cloud>.
125. Waltman NJvEaL. VOSviewer Manual. [Online].; 2018. Acceso 05 de 05 de 2023. Disponible en: https://www.vosviewer.com/documentation/Manual_VOSviewer_1.6.8.pdf.
126. Aranda Rivera AK, Cruz Gregorio , Arancibia-Hernández Y, Hernández Cruz E, Pedraza Chaverri J. RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts. Oxygen [Publicación periódica en línea]. 2022;: p. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-9801/2/4/30/html>.

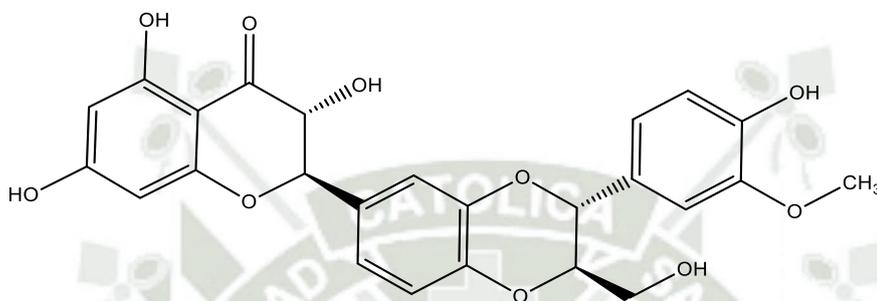


ANEXOS

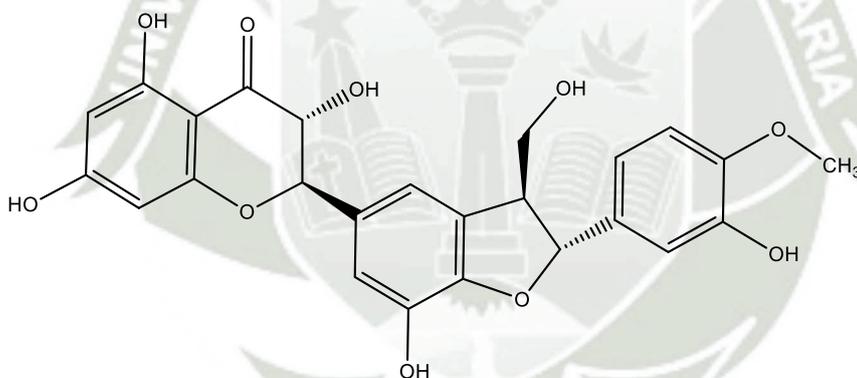
GLOSARIO DE LAS PRINCIPALES ESTRUCTURAS QUÍMICAS

1. Silimarina:

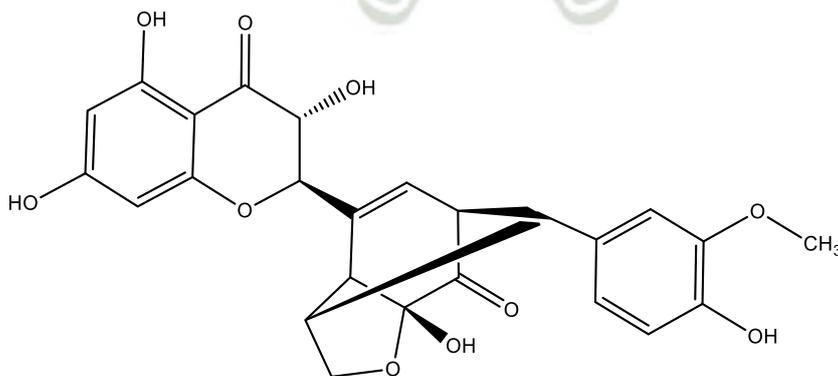
-Silibina



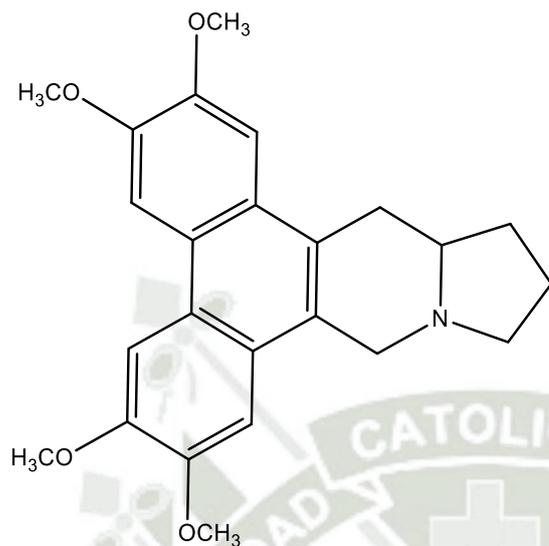
- Silicristina



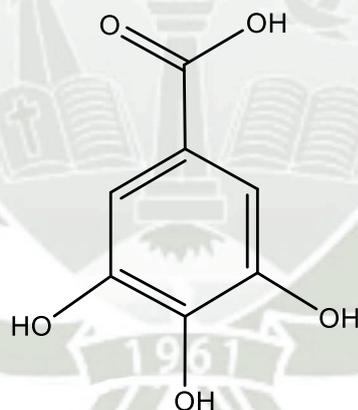
- Silidianina



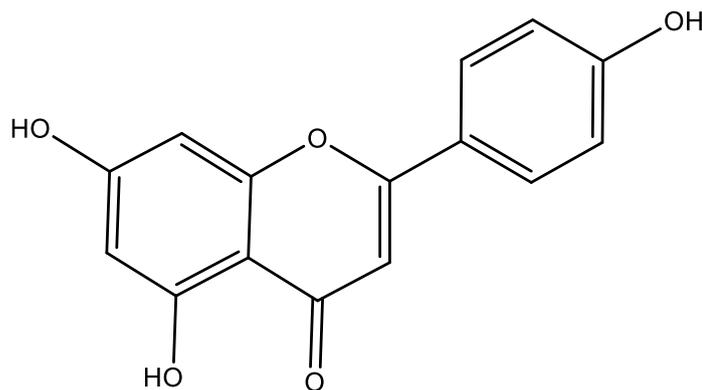
2. Tiloforina:



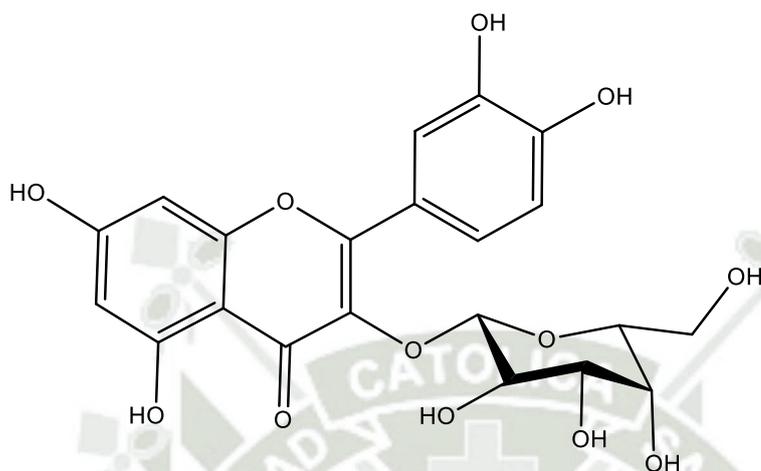
2. Ácido Fenólico: ác. gálico



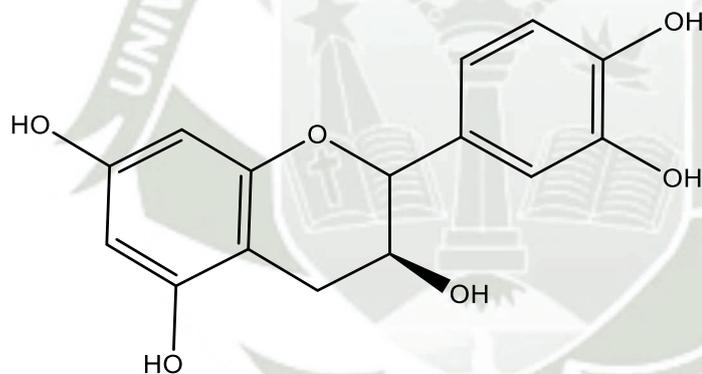
3. Flavona: Apigenina



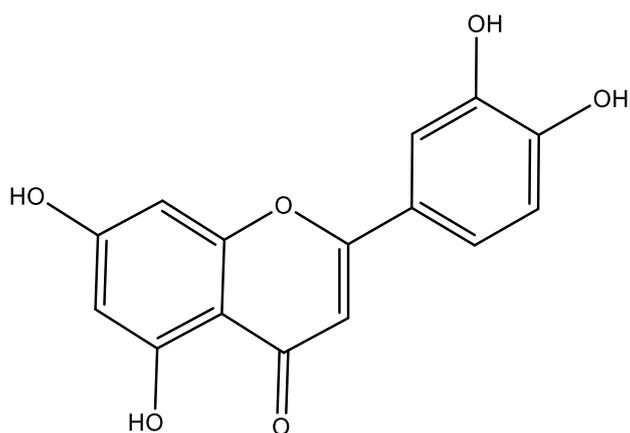
4. Flavonoides: Quercetina 3-β-d-glucósido



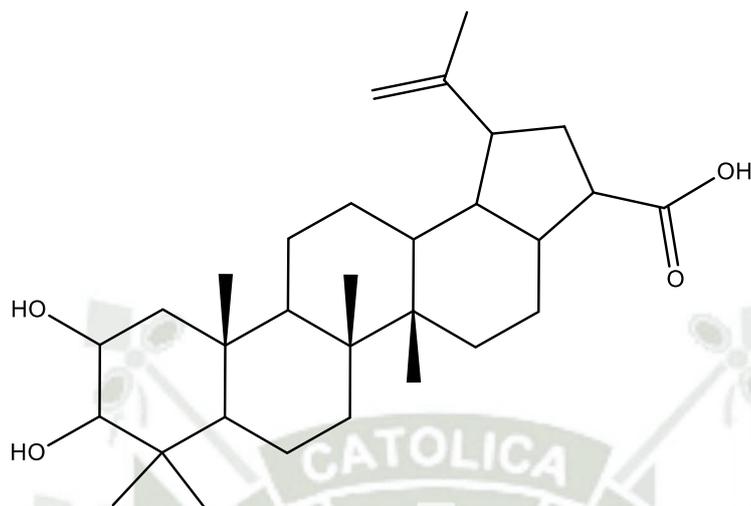
5. Catequina



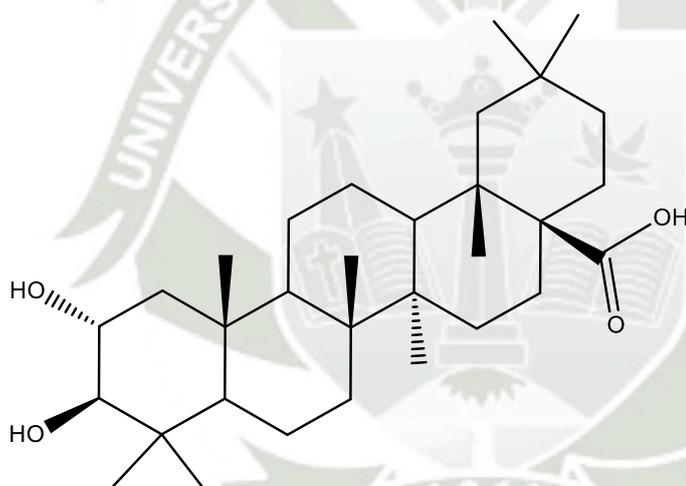
6. Luteolina



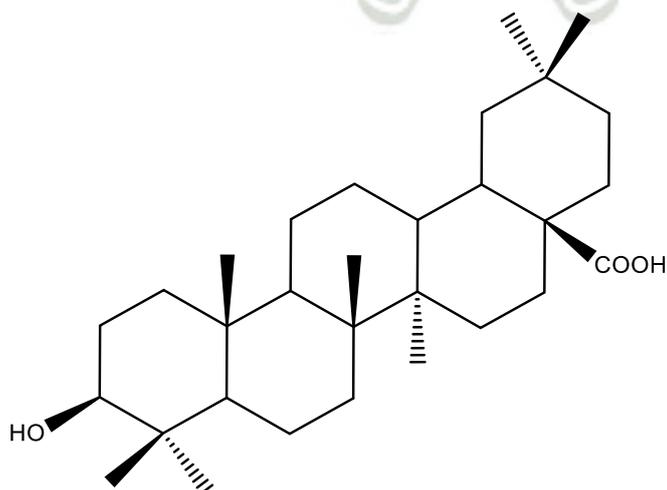
7. Ácido betulínico



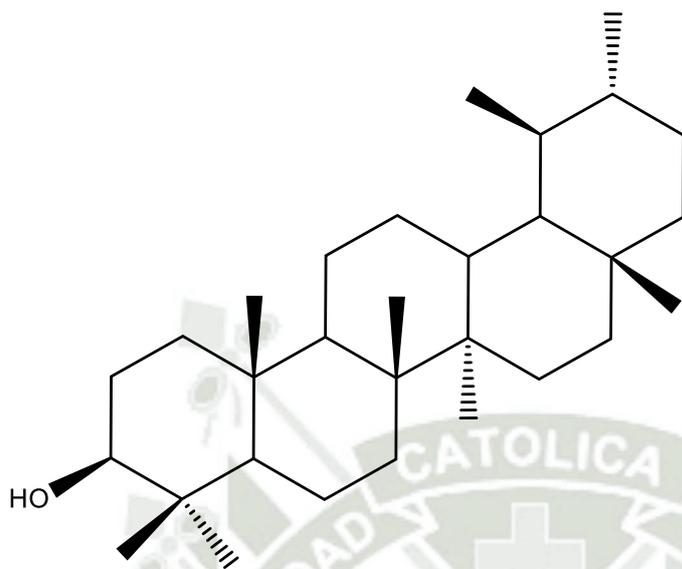
8. Ácido maslínico



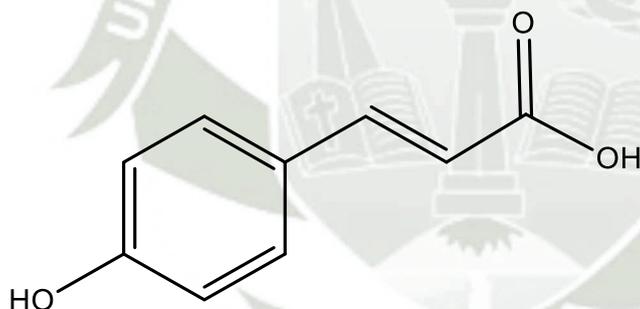
9. Ácido Oleanólico:



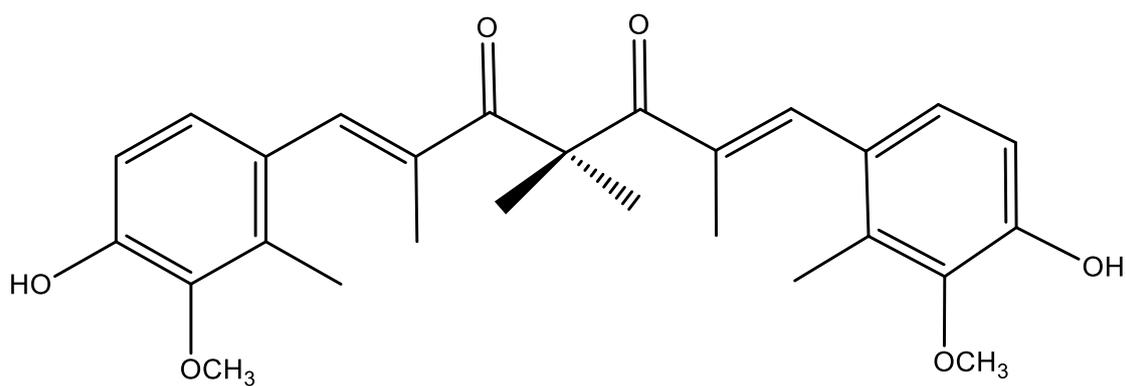
10. Ácido ursólico



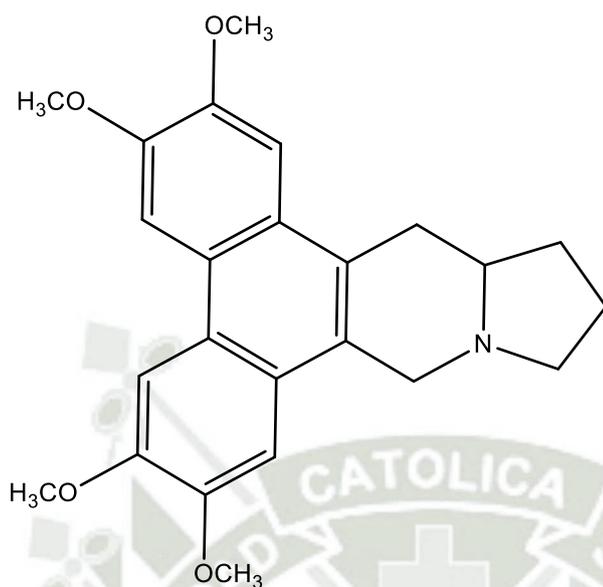
11. Ácido cinámico: ác. p-cumárico



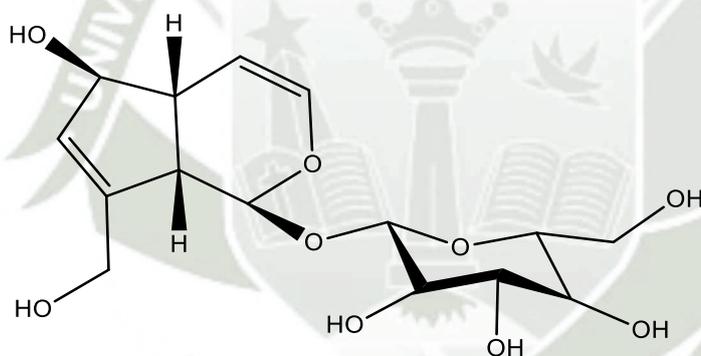
12. Curcumina



13. Tiloforina



14. Aucubina:



15. Ácido Ascórbico:

