



Universidad Autónoma de Tlaxcala

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

**Influencia del té sensual en la infiltración de macrófagos (CD68) y
neutrófilos (CD177) en el hígado de ratas macho**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P R E S E N T A:

Carlos Alfredo Cuenca Hernández

CODIRECTORAS

Dra. Estela Cuevas Romero

Dra. Senobia Rosalía Cruz Lumbreras

Tlaxcala, Tlax.

Agosto 2023



Universidad Autónoma de Tlaxcala

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

**Influencia del té sensual en la infiltración de macrófagos (CD68) y
neutrófilos (CD177) en el hígado de ratas macho**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P R E S E N T A:

Carlos Alfredo Cuenca Hernández

COMITÉ TUTORAL

Dra. Estela Cuevas Romero

Dra. Senobia Rosalía Cruz Lumbreras

Dr. Omar E. Arroyo Helguera

Dra. Leticia Nicolás Toledo

Tlaxcala, Tlax.

Agosto 2023



**Universidad
Autónoma de
Tlaxcala**

CENTRO TLAXCALA DE BIOLOGÍA DE LA CONDUCTA
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado

**COMITÉ ACADÉMICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por el estudiante **Carlos Alfredo Cuenca Hernández** titulada **Influencia del té sensual en la infiltración de macrófagos (CD68) y neutrófilos (CD177) en el hígado de ratas macho** para optar por su grado de **Maestro en Ciencias Biológicas**.

El documento de la tesis de **Carlos Alfredo Cuenca Hernández** fue revisado por mi como directora de tesis y por su comité antes de presentar cada examen tutorial. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. Al finalizar los créditos del programa de Maestría, se eligieron profesores para formar parte del jurado del examen de grado que también llevó a cabo la revisión del documento de tesis.

En el mes de agosto, el documento final de la tesis fue procesado con el programa del Turnitin marcando poco texto con similitudes (3%). Los textos detectados con similitud fueron corregidos por la estudiante. Por lo anterior, confirmo que **la estudiante no incurrió en ninguna práctica no deseable** en la escritura de la tesis.

Sin más por el momento, reciban atentos saludos.

CORDIALMENTE
Tlaxcala, Tlax., a 18 de agosto de 2023



Dra. Estela Cuevas Romero
Directora de tesis



Sistema Institucional de Autogestión de la Calidad Certificado bajo la Norma:
ISO 9001:2015-NMX-CC-9001-IMNC-2015



COORDINACIÓN MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA
P R E S E N T E

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que Carlos Alfredo Cuenca Hernández realiza para la obtención del grado de Maestro en Ciencias Biológicas, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es **“Influencia del té sensual en la infiltración de macrófagos (CD68) y neutrófilos (CD177) en el hígado de ratas macho”**.

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
TLAXCALA, TLAX., A 25 DE JULIO DEL 2023

DRA. LETICIA NICOLÁS TOLEDO

DRA. ESTELA CUEVAS ROMERO

DR. JORGE RODRÍGUEZ ANTOLÍN

DR. OMAR ELIND ARROYO HELGUERA

DRA. MARLEN ESPINDOLA LOZANO

Agradecimientos

Sirva este medio para dedicar unas palabras hacia el Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta-UATx y personas cercanas a mí, por haberme dado el apoyo y recursos necesarios, en mi estancia por la Maestría en Ciencias Biológicas, por ello debo expresar mi más sincera gratitud:

Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) por la beca brindada en el lapso de mis estudios.

Al Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta por darme un espacio y recursos necesarios para llevar a cabo los experimentos requeridos para mi proyecto.

A mis codirectoras, la Dra. Estela Romero Cuevas por haberme tenido paciencia para que yo aprendiese todo lo necesario, confiar en mí y alentarme a ser un investigador. A la Dra. Senobia Rosalía Cruz Lumbreras por estar al pendiente de mis avances.

A mi comité académico la Dra. Leticia Nicolás y el Dr. Omar E. Arroyo por escucharme, realizar sugerencias y darme observaciones en mi escrito y en mi presentación, sin duda, todo lo anterior ha sido muy útil para enriquecer mis conocimientos y con el tiempo culminar mis estudios.

A mi familia, por entender mi situación y alentarme a finalizar mi trabajo de manera impecable, en especial, quiero agradecer a mi mamá Isabel, por ser mi inspiración durante muchos años, por ser parte de mi vida, ayudarme a ser quien soy hoy y brindarme todo el apoyo posible para que iniciara y finalizara con mi maestría.

A mis compañeros de laboratorio, quienes siempre estuvieron conmigo en los días buenos y malos, amigos en quien puedo confiar y siempre me tendieron su mano para ayudarme. Rubicela, Anita, Monse, Adriana, Balduino, Saret, Diana, Isa, Tonita, Alex, Lupita, May y Laura. Gracias por su amistad.

A mi pareja Abigail, gracias por estar a mi lado y ser una persona que admiro, porque a pesar de las adversidades, nunca se ha detenido y, por el contrario, siempre brilla en los momentos más oscuros, es un honor poder decir que la tengo a mi lado.

Resumen

El hígado participa en el metabolismo de lípidos, proteínas y agentes xenobióticos. Algunos medicamentos o plantas con usos en la herbolaria pueden promover la aparición de hígado graso, el cual puede generar fibrosis o carcinoma hepatocelular. Lamentablemente, muchos productos usados en los tratamientos herbolarios no están respaldados por estudios preclínicos que permitan reportar sus posibles efectos secundarios. La disfunción eréctil es un padecimiento muy frecuente, para el cual existen diversos productos herbolarios como el “té sensual”. En investigaciones preclínicas, este producto ha mostrado generar hígado graso en ratas. En el presente estudio, se analizó el proceso inflamatorio que conlleva al desarrollo de hígado graso ante el consumo de té sensual. Para ello, se usaron 24 ratas macho de 2 meses de edad, divididos en 4 grupos: control (consumió agua como vehículo), grupo té sensual (dosis equivalente a lo sugerido, D30), grupo té sensual dosis baja (mitad del consumo sugerido; D15) y grupo té sensual dosis alta (el doble del consumo sugerido; D60). La administración del té fue una vez por semana durante 8 semanas. Los animales fueron sacrificados con sobredosis de anestésico y se les extrajo el hígado para ser cortado. Se realizó inmunohistoquímica para identificar macrófagos CD68, neutrófilos CD177, citocinas IL-6 y TNF- α , en zonas periportales y pericentrales del hígado. En comparación con el grupo control, el grupo D30 mostró mayor infiltración de macrófagos y presencia de células IL6 en la zona periportal. Las tres dosis de té sensual aumentaron la presencia de neutrófilos en regiones tanto pericentrales como periportales. IL-6 es una citocina liberada por células inmunes, donde sus resultados contrastan con los resultados de los macrófagos, ya que también se vio afectada la zona periportal en ratas tratadas con dosis media, donde se puede inferir que más células inmunes fueron atraídas hacia dicha zona, porque ésta ha sido la más dañada. Finalmente, los resultados de la expresión de TNF- α también indican que, más células inmunes están activadas y liberando dichas citocinas, induciendo una respuesta inmune mayor que, con el tiempo podría inducir hígado graso en las personas que consuman regularmente el té sensual, pudiendo llegar en el peor de los casos, en carcinoma hepatocelular.

Índice

1. Introducción	8
1.1 Generalidades del hígado	8
1.2 Metabolismo de fármacos y plantas en el hígado	12
1.3 Patologías hepáticas	15
1.4 Desarrollo de hígado graso e inflamación	18
2. Antecedentes	21
2.1 Medicina Herbaria (Herbolaria)	21
2.2 Té sensual	22
2.3 Efectos hepatoprotectores del té sensual	29
2.3 Hepatotoxicidad del té sensual	31
3. Justificación	38
4. Hipótesis	39
5 Objetivo	39
5.1 Objetivo particular	39
6. Metodología	40
7. Resultados	42
7.1 Macrófagos	42
7.2 IL-6	42
7.4 TNF- α	44
7.2 Neutrófilos	44
8. Discusión	45
8. Conclusión	51
10. Perspectivas	52
11. Referencias	53

1. Introducción

1.1 Generalidades del hígado

El hígado es uno de los órganos más grandes que tiene el cuerpo humano, pesando entre 1.3 a 1.5 kg. Éste es responsable de: a) la síntesis y el metabolismo de proteínas, aminoácidos, carbohidratos, lípidos y vitaminas; b) se encarga de la eliminación de patógenos y antígenos exógenos de la circulación sistémica (Trefts y cols., 2017), c) almacena glucógeno y produce glucosa; y d) oxida los lípidos y guarda el exceso de lípidos. Dicho órgano también coadyuva a la eliminación de residuos nitrogenados en forma de urea (Trefts y cols., 2017). El hígado tiene una alta capacidad de regeneración, sin embargo, al ser expuesto a agentes químicos o microbianos puede sufrir inflamación (Robinson y cols., 2016). La irrigación sanguínea del hígado proviene del intestino, páncreas, bazo o de la arteria hepática, y distribuida en dicho órgano a través de los sinusoides hacia las venas centrales (Treyer & Müsch, 2013). Los hepatocitos se especializan dependiendo de su localización, esto es conocido como "zonificación metabólica" y está dividido en tres partes: zonas 1, 2 y 3 (Figura 1) (Trefts y cols. 2017). El hígado está formado por células parenquimatosas (hepatocitos y colangiocitos) y no parenquimatosas. Los sinusoides hepáticos están conformados de células endoteliales sinusoidales, células de Kupffer o macrófagos M1 y células estrelladas hepáticas (Magee y cols., 2016). Los hepatocitos se encuentran organizados de manera hexagonal hasta formar lobulillos con una vena central y en los vértices una triada portal (arteria hepática, vena porta y conducto biliar) (Trefts y cols. 2017). Los colangiocitos recubren la separación de los conductos biliares, coadyuvando a la absorción de moléculas de la bilis (ácidos biliares, aminoácido, iones y glucosa) y proteínas. Las sales biliares no conjugadas son secretadas a través de la membrana canalicular de los hepatocitos difundiéndose por membrana apical de los colangiocitos (Banales y cols. 2019).

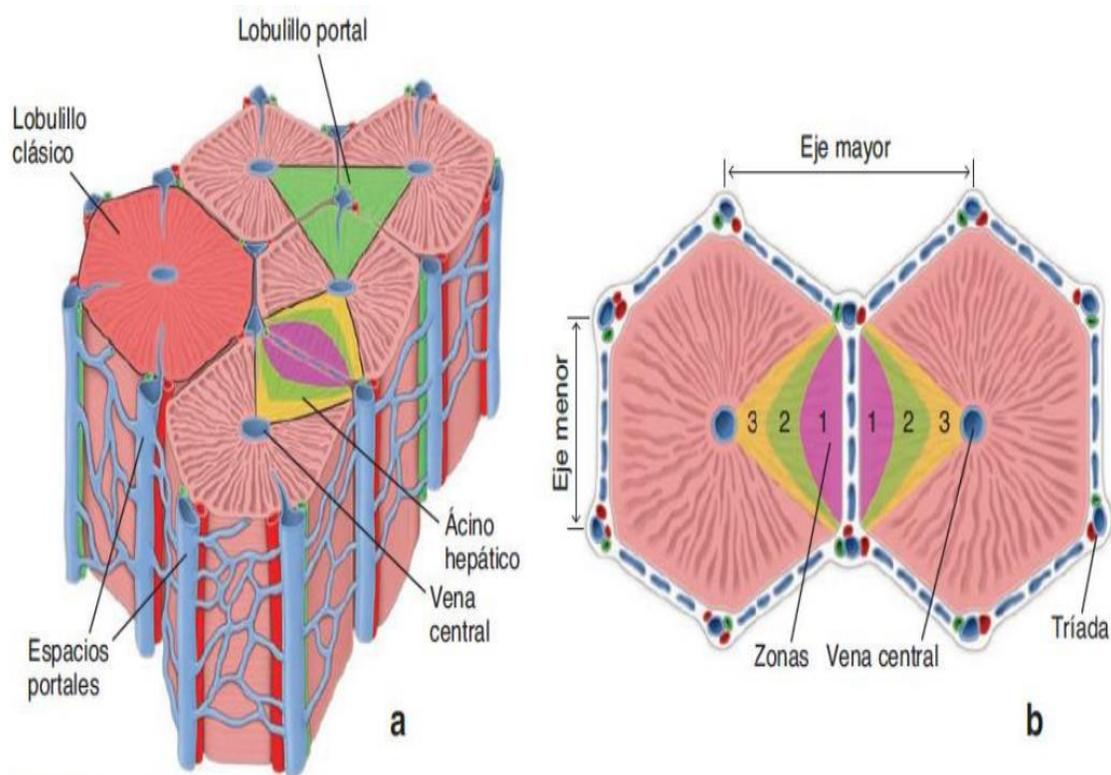


Figura 1. Organización del hígado. Figura tomada de Filadd 2023.

Metabolismo hepático. La glucólisis es el inicio de las rutas metabólicas para la obtención de energía en forma de ATP y es regulada por un mecanismo transcripcional que se activa tras la ingesta de alimentos. La activación transcripcional de genes de las enzimas glucolíticas y de la biosíntesis de ácidos grasos, como sintasa de ácidos grasos (FAS), acetil-CoA carboxilasa (ACC) y esteroil-CoA desaturasa 1 (SCD1) y formación de triacilglicerol como glicerol 3-fosfato aciltransferasa (GPAT) y diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2), dependen de los factores de transcripción como el elemento regulador de esteroil 1c (SREBP-1c) y la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP). Todo lo anterior está asociado a dietas ricas en carbohidratos (Dentin y cols. 2005). Ante un ayuno prolongado, el cuerpo humano requiere de la energía almacenada en el hígado en forma de glucógeno. Con ayuda del glucagón se lleva a cabo la glucogenólisis generándose energía mediante la activación de la glucógeno sintasa, que se encarga de la síntesis de glucógeno y la glucógeno fosforilasa que genera la degradación del glucógeno (Han y cols. 2016).

Dos enzimas importantes en el metabolismo para obtener energía dentro de los hepatocitos son la ALT (Alanino aminotransferasa) y AST (Aspartatoaminotransferasa). La enzima ALT se encuentra en el citosol e incluso en mitocondrias y coadyuba a la degradación de proteínas para obtener energía para las células, mientras que la AST es la encargada del metabolismo de aminoácidos y se halla en el citoplasma. La medición de AST y ALT en hígado ha sido útil para identificar si el tejido hepático está cursando alguna enfermedad como es el caso del hígado graso debido a que, de encontrarse un aumento de éstas en suero, podría ser un indicio de que los hepatocitos están sufriendo de algún daño que está induciendo la liberación de dichas enzimas en mayores proporciones (Sookoian & Pirola, 2015).

Ante la presencia de gotas de lípido en el hígado, se genera un proceso llamado lipofagia que promueve la movilización de lípidos almacenados en gotas mediante los fagóforos, los cuales secuestran y disminuyen su volumen y luego forman pequeñas LD nacientes, generadas por la re-esterificación de los ácidos grasos libres para ser lipofagocitados (Filali-Mouncef y cols.2022). La lipofagia es importante para regular la cantidad de lípidos que se acumulan dentro de los hepaticos, por lo que, el deterioro de este proceso, podría ser un factor que induzca una progresión de esteatosis a esteatohepatitis. Por otro lado, la lipofagia tiene efectos sobre los macrófagos, modificando la polarización de estos, generando que haya una mayor proporción de proinflamatorios en lugar de los antiinflamatorios (Filali-Mouncef y cols., 2022). Otro mecanismo para evitar la acumulación de lípidos en los hepatocitos, el sistema de secreción y síntesis biliar permite una absorción eficiente de éstos en la digestión. A partir de aquí se forman los quilomicrones que son ensamblados a partir de lipoproteínas y lípidos digeridos en el intestino antes de enviarse a la circulación. Los ácidos grasos se extraen de los quilomicrones mediante lipoproteína lipasa en el hígado. El hígado también tiene la facultad de obtener energía a partir de los ácidos, todo lo anterior mediante vías oxidativas, y también puede proporcionar energía a otros órganos a partir de productos cetogénicos, en caso de ayuno extremo o que consumen niveles extremadamente bajos de carbohidratos en la dieta (Trefts y cols. 2017). Los triglicéridos, son los lípidos más visibles en el hígado graso, pero los ácidos grasos, diacilglicerol, oxisteroles, colesterol y fosfolípidos tienden a generar más daño dentro de los hepatocitos. Cuando una persona tiene una dieta alta en carbohidratos aumenta su tejido adiposo, esto a su vez genera la secreción de adipocitocinas. Éstas evitan que los adipocitos asimilen los

ácidos grasos y, por lo tanto, son liberados hacia los depósitos adiposos, generando un mayor suministro de ácidos grasos al hígado y estimula la síntesis de triglicéridos de los hepatocitos (MacHado & Diehl, 2016). La oxidación de ácidos grasos mitocondriales y peroxisomales genera especies reactivas de oxígeno haciendo a los hepatocitos vulnerables al estrés oxidativo. También, los ácidos grasos interactúan con otras moléculas o las modifican, incluidos los factores de transcripción y los receptores inmunitarios innatos como los tipos Toll, lo que genera cambios generales en las vías de señalización que regulan el metabolismo y las respuestas al estrés (MacHado & Diehl, 2016).

Los ácidos biliares regulan el metabolismo de lípidos y carbohidratos mediante la activación del receptor farnesoide X (FXR) y el receptor 1 de ácidos biliares acoplado a proteína G (TGR5). El metabolismo anormal de ácidos biliares promueve la hepatitis y la fibrosis. Éstos pueden regular la síntesis de lípidos estimulando FXR; y en conjunto con la microbiota intestinal pueden promover posteriormente el desarrollo de la Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Se han detectado muchos activadores de FXR y TGR5 en análogos de ácidos biliares para reducir la esteatosis hepática y la inflamación, como el ácido obeticólico que ha sido reconocido como un nuevo tratamiento para NASH y enfermedades colestásicas (Wang y cols. 2021). Una alimentación rica en grasas, el consumo excesivo de alcohol y drogas puede afectar el metabolismo de los ácidos biliares e inducir disbiosis, obesidad e hígado graso. Se ha descubierto que las alteraciones en la señalización de FXR se presenta en personas con hígado graso y el carcinoma hepatocelular (Chiang & Ferrell, 2018).

Inmunología del hígado. Debido a que el hígado está en continuo contacto con agentes xenobióticos se puede iniciar un proceso inflamatorio donde se pueden observar cambios hemodinámicos, modificaciones en la permeabilidad capilar, migración de células inmunes a dicho órgano, secreción de mediadores inflamatorios, así como la regeneración celular por el tejido dañado (Robinson y cols., 2016). Algunas de las células inmunes son las células de Kupffer (macrófagos) que liberan citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF)- α e interleucinas (IL-6 e IL-1 β) (Sato y cols. 2016). Las células estrelladas se encuentran en un estado inactivo o activado, las inactivas almacenan vitamina A y las otras se activan produciendo moléculas proinflamatorias o antiinflamatorias (Trefts y cols. 2017). Los linfocitos se encuentran en el parénquima hepático y en el espacio porta,

mismas que pueden ser de tipo T, B o Natural killer (NK). Los linfocitos NK son moduladores ante una lesión hepática, mediante la producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (Racanelli & Rehermann, 2006) (Figura 2).

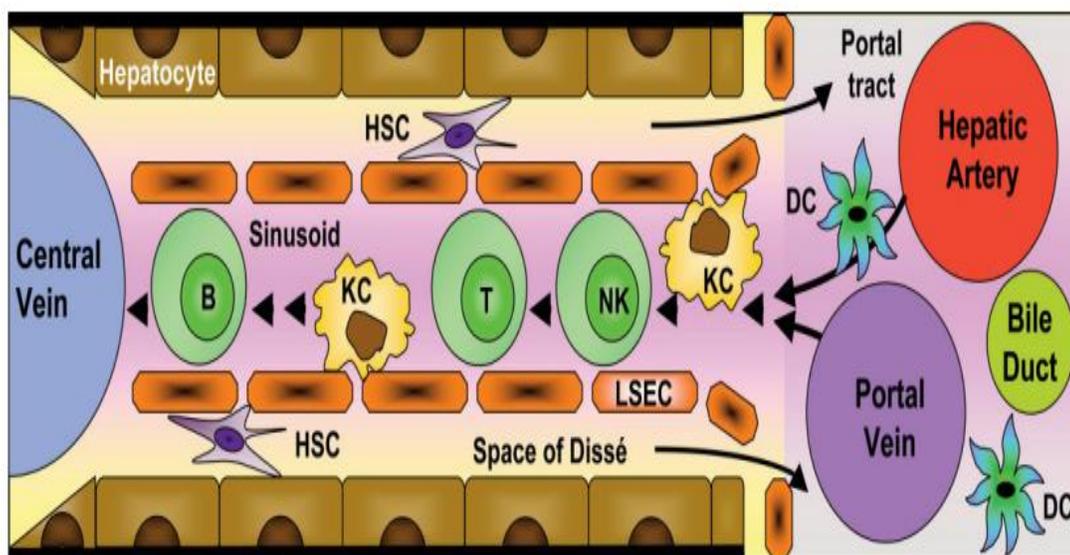


Figura 2. Representación de las estructuras y células inmunes dentro del lobulillo hepático. Abreviaciones: B, célula B; DC, célula dendrítica; HSC, célula estrellada hepática; KC, célula de Kupffer; NK, célula natural killer; T, célula T (Racanelli & Rehermann, 2006).

1.2 Metabolismo de fármacos y plantas en el hígado

Los medicamentos o compuestos de plantas son metabolizados y pueden generar metabolitos facilitando su eliminación. El metabolismo de los fármacos incluye algunos órganos como el hígado, intestino y riñón. Etapa 1. Las enzimas citocromo P450 (CYP450) modifican estructuralmente a los fármacos a formas hidrosolubles para lograr una excreción más rápida a través del hígado o riñón, para ello, se catalizan algunas reacciones químicas como la oxidación, sulfoxidación, hidroxilación aromática, hidroxilación alifática, N-desalquilación, y desaminación. La reacción de oxidación es la más común, donde como su nombre indica, se adicionan uno o más átomos de oxígeno a las estructuras de los fármacos. Las CYP450 se encuentran en el retículo endoplasmático liso y mitocondrias de los hepatocitos, en el intestino delgado y en menor cantidad en los riñones (Almazroo y cols.

2017). Algunas de sus enzimas, como CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, están relacionadas con el metabolismo de agentes xenobióticos, ácidos biliares, eicosanoides y esteroides (Tornio & Backman, 2018). Otras de las enzimas presentes en el hígado se muestran en la tabla 1. Los fármacos son conjugados enzimáticamente para hacerlos hidrofílicos uniéndose a otro compuesto hidrofílico como el sulfato. El hidroxilo aromático (-OH), amino (-NH₂) o sulfonilo (-SO₃) son los grupos con los que se interactúa con las reacciones de conjugación que son catalizadas por las enzimas metabolizadoras. Otras reacciones en esta parte del metabolismo son la sulfatación, glucoronidación y conjugación de glutatión (Liu y cols. 2013).

Todos los fármacos o drogas, una vez que son metabolizados, pueden generar metabolitos intermedios que pueden ser reactivos y podrían unirse de manera covalente a algunas estructuras celulares como proteínas o lípidos. Esto depende de la cantidad del metabolito reactivo, su tiempo de vida media, además tales uniones pueden desencadenar respuestas inmunitarias que, además, dicho subproducto puede también alterar su entrada al hepatocito y su excreción, ya sea afectando las proteínas de transporte o la liberación de ácidos biliares, lo que a su vez induce el inicio de la colestasis y activar vías apoptóticas. Si este metabolito logra entrar al hepatocito y se une directamente en mitocondrias o el retículo endoplásmico generará efectos tóxicos, pudiendo unirse al ADN y propiciando una genotoxicidad (Gómez y cols. 2010). Si un producto se une a lípidos de la membrana celular comenzará una reacción con los radicales libres induciendo la peroxidación lipídica (Gómez y cols. 2010).

Hay medios que contrarrestan los efectos que puedan afectar la homeostasis de la célula, tal es el caso del glutatión inferior (GSH) celular, que es un tiol nucleofílico que evita el daño a los hepatocitos de los radicales libres, especies reactivas de oxígeno y elimina los hidroperóxidos formados durante los procesos oxidativos. Pero, si hay una mayor cantidad de sustancias que sobrepasen la capacidad de dicho tiol para defender al hepatocito, llegará un punto en el que no habrá un buen funcionamiento celular e inducirá la muerte del hepatocito (Gómez y cols. 2010). La presencia de radicales libres conlleva a la degradación oxidativa de los lípidos que se encuentran en las membranas celulares,

Enzima	Características	Sustancias que metaboliza	Factores que afectan su función
	Presente en el metabolismo del 10 % de los fármacos que son metabolizados por CYP450	Agomelatina, cafeína, clozapina, duloxetine, propranolol, tizanidina, zolmitriptán, melatonina y estradiol.	Anticonceptivos orales, las fluoroquinolonas y la fluvoxamina
CYP2A6	Representa el 4% de la enzima CYP microsomal hepática tota. También se expresa en algunos tejidos como pulmones y tráquea	Cumarina, letrozol, nicotina, tegafur, artemisinina, efavirenz, halotano, pilocarpina y ácido valproico.	Las variaciones genéticas de los genes que la expresan puedan alterar la biodisponibilidad de los principios activos que metaboliza
CYP2B6	Representa solo un pequeño porcentaje del contenido total de CYP microsomal hepático. Puede ser expresada también en el cerebro	Bupropión, ciclofosfamida, efavirenz, metadona y nevirapina	El subtipo CYP2B6*6 tiene una función reducida que se traduce en efectos adversos relacionados con efavirenz provocando toxicidad y hepatotoxicidad
CYP2C8	Son algunas de las enzimas metabolizadoras de agentes xenobióticos y fármacos	Amodiaquina, dasabuvir, imatinib, paclitaxel, loperamida, montelukast, pioglitazona, repaglinida y rosiglitazona	La presencia de alelos CYP2C8 * 2, * 3 y * 4 dan como resultado una disminución en la función de CYP2C8 y así aumentar la probabilidad de hallar efectos adversos por fármacos
CYP2C9	Presente en el metabolismo del 15% de todos los fármacos que son metabolizados por CYP450	Warfarina, acenocumarol, fenitoína, losartán, fluvastatina, bosentán, sulfonilureas y AINES	La variabilidad genética presente en dicha enzima incrementa el tiempo de vida media de anticoagulantes como la warfarina, generando efectos prolongados que podrían llevar a una hemorragia
CYP2C19	Presenten en el metabolismo de múltiples fármacos	Benzodiazepinas, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y voriconazol. También coadyuva a la activación metabólica del profármaco clopidogrel.	La presencia del alelo de función aumentada CYP2C19*17 se ha asociado con un mayor riesgo hemorragias
CYP2D6	Se encuentra en un 5% de la cantidad total de CYP hepático. Contribuye al metabolismo de drogas de uso clínico en un 25%.	Antidepresivos Tricíclicos, ISRS (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina), fármacos psiquiátricos (venlafaxina, aripiprazol, risperidona), atomoxetina, opioides (codeína, tramadol, oxicodona), antieméticos (ondansetrón, tropisetron), primaquina, tamoxifeno y fármacos cardiovasculares (metoprolol, timolol, propafenona)	Algunos fármacos como fluoxetina, paroxetina, terbinafina y moclobemida inhiben su efecto. La presencia de metabolizadores rápidos en dicha enzima frente a fármacos como la codeína puede generar efectos adversos en dosis estándares
CYP3A5	Relacionado con medicamentos inmunosupresores.	Tacrolimus	Se debe determinar el genotipo de cada persona para conocer la dosis mínima adecuada

Tabla 1. Enzimas relacionadas con el metabolismo de fármacos en hígado (Tornio & Backman, 2018).

comprometiendo su estructura y funcionalidad, iniciando la peroxidación lipídica que se propaga a otras células en presencia de oxígeno. También hay que considerar que tras la aparición de radicales lipídicos pueden generar una inactivación de enzimas, entrecruzamiento de proteínas y daño en el ADN (Gómez y cols. 2010).

1.3 Patologías hepáticas

El hígado es capaz de responder ante la presencia de patógenos o metabolitos tóxicos, desencadena una respuesta inflamatoria controlada y restaurando el tejido dañado. Sin embargo, el daño continuo puede acumular lípidos en hepatocitos y dar paso a un proceso que compromete la viabilidad del hígado (Robinson y cols., 2016). A continuación, se describen algunas patologías relacionadas con el daño hepático.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). Es la enfermedad hepática crónica más común en el mundo, en la cual se observa que al menos el 5% de los hepatocitos tienen depósitos de lípidos. Ésta se puede presentar como una esteatosis simple, hasta una esteatosis hepática no alcohólica (NASH), desarrollándose daño de manera progresiva hasta un 20% de los casos. Presenta una mayor incidencia en personas que padecen hiperlipidemias, obesidad y diabetes mellitus (Sayiner y cols. 2018). El colesterol almacenado puede promover la formación de cristales en lisosomas, generando así la ruptura de membranas lisosomales y la activación del inflammasoma. Dicha alteración ha sido asociada a la esteatosis y la inflamación lobulillar en NASH (Zhao y cols. 2020). Todos los pacientes con NASH también tienen una marcada presencia de exosomas, los cuales coadyuvan a la activación de células estrelladas y macrófagos. El colesterol puede promover la liberación de exosomas de los hepatocitos, generando una polarización M1 de macrófagos (Zhao y cols. 2020).

Esteatosis no alcohólica. Es un subtipo inflamatorio de NAFLD que presenta lesión de hepatocitos e inflamación pudiendo generar fibrosis. Éste es clínicamente silencioso, pero puede progresar a cirrosis en el peor de los casos requerir de un trasplante de hígado (Sheka y cols. 2020). Las causas más comunes de la enfermedad del NASH comprenden la infección por el virus de la hepatitis C, enfermedades endocrinológicas, enfermedades nutricionales e

intestinales, así como enfermedades hepáticas genéticas y metabólicas. Algunos medicamentos pueden predisponer al desarrollo de la enfermedad del hígado graso. Los factores genéticos también pueden inducir al hígado graso, por ejemplo, los polimorfismos genéticos comunes en varios genes, como PNPLA3, TM6SF2 y MBOAT7, pueden promover el desarrollo y la progresión de la enfermedad del hígado graso, así como la fibrosis y cirrosis (Keitel y cols. 2020).

Fibrosis. Tanto las células hepáticas parenquimatosas como las no parenquimatosas participan en el inicio y progresión de la fibrosis y cirrosis hepática (Magee y cols. 2016). La fibrosis del hígado se caracteriza por un depósito excesivo de componentes de la matriz extracelular, predominantemente colágeno de tipo I. Lo que provoca una alteración en la morfología hepática y su función, de no ser tratada, progresa a cirrosis. La señalización de citocinas predomina durante la fibrogénesis que inicia la activación de las células estrelladas e inmunitarias residentes que promueven la síntesis y reparación de heridas en la matriz extracelular (Lakner y cols. 2012). En la fase inicial de la lesión hepática puede haber un daño que afecta a los hepatocitos o colangiocitos mueren y liberan moléculas de patrón molecular asociado al peligro como ARN, ADN o alarminas que activan las células de Kupffer residentes, ubicadas en el lado luminal del endotelio sinusoidal del hígado. A su vez, las células de Kupffer secretan citocinas proinflamatorias como IL-1b y TNF que perpetúan el daño parenquimatoso al inducir apoptosis (Lakner y cols. 2012). Además, el aumento de los niveles sinusoidales de moléculas de patrón molecular asociado a patógenos incluidos los lipopolisacáridos, estimulan las células de Kupffer, pero también las células estrelladas hepáticas a través de la activación del Toll-like receptor 4 (TLR4) que conduce a la sensibilización del factor de crecimiento transformador-beta (TGF- β) y la secreción de la quimiocina CCL2 por las células estrelladas hepáticas, así como a una potente activación de las células de Kupffer. Los niveles elevados de CCL2 promueven la quimiotaxis de derivados de la médula ósea como los monocitos que ingresan al hígado, donde se convierten en macrófagos infiltrantes que exhiben un fenotipo proinflamatorio. Los macrófagos hepáticos refuerzan la progresión de la lesión hepática crónica y la fibrosis a través de la transdiferenciación y proliferación de células estrelladas hepáticas mediadas por TGF-b / PDGF. La contribución de los macrófagos hepáticos que proliferan localmente hasta el inicio y la progresión de la lesión hepática crónica sigue siendo difícil de alcanzar. En general, estos

mecanismos conducen a la acumulación de colágeno formando tejido cicatricial (Tacke & Zimmermann, 2014).

Cirrosis. Ésta resulta del daño hepático crónico de causas variables. Los factores asociados con un mayor riesgo de la progresión a la cirrosis incluyen aumento de la edad, comorbilidades y la hepatopatía alcohólica, donde en las mujeres ésta progresa más rápidamente. Aunque la cirrosis temprana es reversible, una vez establecida, el paciente puede permanecer clínicamente estable durante años hasta presentar signos clínicos de descompensación que incluyen ascitis, encefalopatía hepática, ictericia o sangrado, a una tasa del 4% al 10%, todo lo anterior influenciado por el tratamiento o cuidados que lleve quien la padezca (Smith y cols. 2019).

Carcinoma hepatocelular. El carcinoma hepatocelular es una causa importante de muerte en el mundo, se estima que al año se diagnostican 750.000 casos nuevos. El factor de riesgo más común de éste es la cirrosis, presente del 70% al 90% de quienes lo padecen. Posteriormente, esta patología es causada por la infección por el virus de la hepatitis B que genera una probabilidad de generar un tumor 100 veces mayor con respecto a aquellos que no están infectados (Herbst & Reddy, 2012). El carcinoma hepatocelular también puede desarrollarse a través de la NAFLD donde la incidencia y prevalencia dependen del estadio de la enfermedad del hígado graso subyacente, características del paciente y comorbilidades, tales como: obesidad, alto contenido de hierro, resistencia a la insulina y consumo habitual de alcohol (Zoller & Tilg, 2016).

Hepatotoxicidad. La insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos se presenta mayormente en adultos. Quién la padece experimenta reacciones hepatotóxicas farmacológicas como hepatitis, colestasis o elevación enzimática asintomática. La causa más común de la insuficiencia hepática aguda por fármacos es el paracetamol, mientras que otros fármacos como la terapia antituberculosa y antiépiléptica representan el 5%. La patogenia de la lesión hepática incluye hepatotoxicidad directa y reacciones idiosincrásicas para la mayoría de los fármacos (Murray y cols. 2008). Uno de los fármacos que también provoca daño hepático es la colchicina, la cual inhibe la enzima CYP3A y aumenta la susceptibilidad de los ratones a la hepatotoxicidad (Guo y cols. 2019). Algunos fármacos como los antifilicos catiónicos tienden a almacenarse en el hígado e incorporarse en las mitocondrias y lisosomas.

Debido al entorno ácido de los lisosomas los fármacos sufren de una ionización, misma que dificulta la difusión de éste a través de la membrana, promoviendo la hepatotoxicidad y promoviendo la acumulación de lípidos en hepatocitos (Dash y cols., 2017).

La fitoterapia o el consumo continuo de remedios herbolarios puede inducir daño hepático que ocurre en un pequeño número de individuos susceptibles, o al menos es lo que se piensa. Sus características son similares a las de la lesión hepática inducida por fármacos y está relacionado con la ausencia del conocimiento de las dosis recomendadas (Pantano y cols. 2016). Las hierbas que se utilizan para tratar enfermedades se derivan de la raíz, el tallo, la hoja o la semilla de la planta, pero éstas dependen del entorno en el que se desarrollan ya que pueden contaminarse con metales pesados, corticoesteroides, antiinflamatorios. El consumo de dichas “hierbas” ha estado ocurriendo en presentaciones de tabletas o cápsulas, pero aun cuando esté estandarizado con los componentes activos conocidos, puede haber variaciones, lo que resulta en diferencias en la actividad farmacológica in vitro y en biodisponibilidad en humanos (Seeff, 2007).

1.4 Desarrollo de hígado graso e inflamación

El NASH se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática, acompañada por inflamación y daño de los hepatocitos. Puede o no haber fibrosis, ya que su presencia se considera un estado más evolucionado. Uno de los primeros pasos que conllevan al NASH es la activación de los macrófagos como consecuencia de la lipotoxicidad (Magee y cols. 2016). Tanto los macrófagos, como las células estrelladas tienen un papel fundamental en el desarrollo de NASH ya que liberan citocinas que reclutan a más células inmunes (Magee y cols. 2016). Los macrófagos son células versátiles capaces de tener diferentes fenotipos. Por ejemplo, hay macrófagos M1 y macrófagos con acciones anti-inflamatorias conocidos como M2. Los M1 abundan en hígado graso generando el proceso inflamatorio. Mientras que los M2 ayudan a resolver la inflamación y la reparación del tejido. Los M1 liberan IL-1 β , TNF α e IL-6 por activación de TLR4 (Magee y cols. 2016). Los neutrófilos llegan al sitio de daño a través de la circulación sanguínea. Ellos pueden exacerbar la inflamación debido a la liberación de proteasas y oxidantes. Existen 3 estados en los neutrófilos: inactivo, quiescente (listo para ser activado) y activo. El reclutamiento de los neutrófilos al inicio del daño. En su

forma activa, los neutrófilos son capaces de liberar H_2O_2 , ciclooxigenasas e IL-17. En el NASH, los neutrófilos tienen un rol muy importante aumentando la muerte de hepatocitos (Xu y cols. 2014). Los patrones moleculares asociados a patógenos reconocen la lesión infectada por receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) de células inmunes como monocitos y macrófagos. Estos PRR comprenden TLR, receptores de tipo gen 1 inducibles por ácido retinoico. Estimulan una variedad de vías de señalización que incluyen NF- κ B y que generan la transcripción de más citocinas inflamatorias como el TNF α - α e IL-1 β y la IL-6. Por otro lado, los patrones moleculares asociados al daño se liberan en células dañadas o moribundas debido a quemaduras o traumatismos, promueven la inflamación directa o indirectamente y la expresión de IL-6 (Tanaka y cols. 2014).

IL-6. Esta interleucina es un mediador soluble producido por monocitos, fibroblastos y macrófagos, y genera múltiples efectos ante la inflamación y la respuesta inmune. Ésta se expresa en una lesión infecciosa y envía una señal de advertencia a todo el cuerpo. Para que IL-6 pueda generar un efecto requiere que el receptor de IL-6 (IL-6R) se una con una molécula de IL-6 conformando un complejo IL-6/IL-6R, mismo que interacciona con una proteína receptora (gp130). Ello genera una dimerización de la anterior proteína y posteriormente, activando la tirosina quinasa JAK1 para que esta enzima fosforile residuos de tirosina y se activen vías de señalización celular como la vía MAP quinasa, PI3 quinasa y STAT (Schmidt-Arras & Rose-John, 2016). Las proteínas gp130 son expresadas en todas las células humanas, mientras que el receptor sólo se encuentra en algunas células como los hepatocitos, células epiteliales biliares o las células estrelladas hepáticas (Schmidt-Arras & Rose-John, 2016). También existen valores altos de IL-6 que están asociados a la obesidad y el inicio de la resistencia a la insulina (Schmidt-Arras & Rose-John, 2016).

TNF- α . El TNF- α es una citocina pleiotrópica relacionada con la respuesta celular, proliferación, producción de mediadores proinflamatorios y apoptosis. El TNF- α es expresado como una proteína transmembranal (mTNF), misma que requiere de la presencia de una enzima convertidora de TNF para producir TNF soluble (sTNF) (Holbrook y cols., 2019). El TNF- α es secretado por células de sistema inmune como leucocitos polimorfonucleares, monocitos, linfocitos, células “natural killer”, mastocitos, macrófagos entre otros. El TNF- α está relacionado con procesos inflamatorios y fisiopatológicos en el hígado, tales como hígado graso, hepatopatía alcohólica, hepatitis vírica y obesidad, entre

otras (Schwabe & Brenner, 2006; Damavandi & Zeinali, 2021). La transducción de señales de TNF- α está mediada por TNFR1 y TNFR2. El TNFR1 está expresado de forma ubicua y la expresión de TNFR2 está en células inmunitarias, células endoteliales y neuronas. La unión de TNF- α a TNFR1 puede interactuar con la proteína adaptadora FADD, lo que lleva a la activación de la caspasa-8 que induce muerte celular apoptótica. Las vías mediadas por TNFR1 poseen efectos proinflamatorios que conllevan a una resistencia a la insulina, lesión hepática, fibrogénesis y progresión de NAFLD, hasta llegar al carcinoma hepatocelular(Wandrer y cols. 2020).

2. Antecedentes

2.1 Medicina Herbaria (Herbolaria)

Las plantas han formado parte de la dieta de los humanos desde tiempos remotos, y gracias a esto, fue que de manera empírica se logró determinar que algunas de ellas tenían propiedades que coadyuvaban al tratamiento de enfermedades. Por ello, la literatura que describe varios tipos de plantas y los beneficios que les son atribuidos, por ejemplo, el “Papiro Egipcio Ebers”, escrito en el año 1500 a.c., “The Divine Farmer’s Materia Medica” y “The Compendium of Materia Medica”, ambos provenientes de China, escritos en el año 200 a.c. y el Siglo XVI respectivamente, donde se exponen varias plantas, sus propiedades medicinales, así como recetas para prepararlas para que pudiesen ser utilizadas. Fue con el desarrollo de la medicina y fármacos que hubo un desplazamiento de la herbolaria casi en su totalidad (Li & Weng, 2017).

El uso de “terapias alternativas, tales como la herbolaria, o la homeopatía, para tratar múltiples padecimientos ha aumentado, bajo la premisa de que son terapias simples y no agresivas en comparación de algún medicamento, hecho que es erróneo debido a que los extractos de plantas pueden generar tanto efectos benéficos como adversos (Efferth & Kaina, 2011). La medicina herbaria China es erróneamente considerada como inocua por ignorancia, hecho que es alarmante porque no hay estudios que avalen que no genera efectos adversos la plantas que sean parte de la medicina tradicional China, o bien, no se tiene acceso a información sobre la toxicidad que tienen las plantas que se ocupen. Gran parte de las plantas utilizadas en China han sido descritas en literatura como el libro “Bencao Gangmu” publicado en 1596 donde se detallan alrededor de 1900 hierbas y 11100 recetas para sus formulados, pero 381 de éstas son consideradas como tóxicas. Otro libro donde se detallan más plantas con usos medicinales es el “Zhongyao Da Cidian” donde se exponen 5767 hierbas, y de éstas 495 son descritas como tóxicas (Efferth & Kaina, 2011).

2.2 Té sensual

La disfunción eréctil es definida como “una marcada dificultad para obtener una erección durante el acto sexual, mantener una erección hasta la finalización del coito, o disminución en la rigidez del miembro” (McCabe y cols. 2016). Según el IMSS, 150 millones sufren de esta enfermedad, particularmente los varones mayores de 40 años. Es decir, hay una mayor prevalencia en adultos mayores (IMSS 2021). Para que se lleve a cabo una erección depende de manera inicial del músculo liso cavernoso y los músculos lisos de las paredes arteriolares y arteriales. Con la estimulación sexual hay una liberación de neurotransmisores de las terminales nerviosas cavernosas (Dean & Lue, 2005). La contracción del músculo liso del pene depende de noradrenalina, prostaglandina y endotelinas. Tras la estimulación sexual, el epitelio libera óxido nítrico y las fibras nerviosas liberan acetilcolina aumentándose las concentraciones de GMP cíclico (cGMP). Los niveles de Ca^{2+} intracelular disminuyen y el músculo liso se relaja, los cuerpos cavernosos se llenan de sangre y el flujo sanguíneo de salida por parte de las vénulas subtúnicas se bloquea promoviendo así la erección (Peak y cols. 2015).

Hay múltiples tratamientos para la disfunción eréctil, pero uno de los más empleados y aceptados son los medicamentos inhibidores de la fosfodiesterasa 5 oral (PDE5-Is). La PDE5 es una enzima ubicada en el tejido cavernoso, es el empleado para degradar el cGMP, invirtiendo así la relajación del músculo liso. Algunos de los tipos de PDE5-is son sildenafil, vardenafil y Tadalafil (Peak y cols. 2015). El té sensual es otra opción para el tratamiento de la disfunción eréctil, el cual posee extractos de varias plantas, además de que éste también posee vardenafil, que como se mencionó anteriormente, pertenece a la familia de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Este fármaco inhibe la PDE5 y potencia el músculo liso interfiriendo con la inactivación de cGMP aumentando las concentraciones de cGMP en el pene, lo que lleva a erección a través de la relajación de las arteriolas del pene (Crowe & Streetman, 2004). El té sensual es un granulado que contiene extractos de 15 plantas, donde se detalla que el té se basa en una gamma de conocimientos del Oriente. Éste es ampliamente distribuido por un incontable número de tiendas departamentales, así como farmacias. Se puede encontrar en dos presentaciones en “sobres con granulados” y “tabletas”, bajo la premisa de que se trata de un té de origen natural que, “está indicado para tratar la fatiga, el

cansancio y la debilidad, así como para otorgar vigor y mayores sensaciones en la actividad sexual en hombres y mujeres” (PRIXZ). Dicho té está compuesto por las siguientes plantas (Tabla 2).

Angelica sinensis (Raíz 600 g). Es una planta de origen chino que ha sido utilizada por muchos años para tratar padecimientos ginecológicos y estreñimientos, ya que, es considerado como un “Hematínico”, mismo que ayuda a la regulación de la menstruación. También le son atribuidos efectos anticancerígenos y nefroprotectores (Wei y cols. 2016). Estudios realizados en esta planta demostraron que contiene flavonoides, aminoácidos, oligoelementos, vitaminas y aceites volátiles, los cuales son entre 0.4–0.7% del contenido total. También se determinó que los ftaluros (incluidas las ftalidas no alcaloides, ligustulida, butilidenftalida, butilftalida, senkyunolide A-I, senkyunolide P, senkyunolide K, levistolida A, riligustilida, tokinolida B y neocnidilida) hallados en proporciones de entre 0.5 al 5% , ácidos orgánicos (ácido ferúlico, ferulato de coniferilo, ácido succínico, ácido nicotínico, ácido fólico, valerofenona-O-ácido carboxílico, ácido vanílico, ácido linoleico, palmítico ácido y ácido oleico) en un 5% y polisacáridos (fucosa, galactosa, glucosa, arabinosa, ramnosa y xilosa) entre un 2 y 26% son compuestos relacionados con la bioactividad y farmacología de esta planta (Wei y cols. 2016).

Astragalus membranaceus (Raíz 1 g). Planta de origen chino que ha sido utilizada tradicionalmente como tratamiento para la debilidad, heridas, anemia, fiebre, alergias múltiples, fatiga crónica, pérdida de apetito, sangrado uterino y prolapso uterino, además de ser empleado como tratamiento para trastornos flemáticos, úlceras estomacales, diarrea, etc., De las raíces de esta planta se han detectado más de 100 compuestos entre los que se encuentran flavonoides (calicosina-7-O-β-d-glucósido 6"-O-acetato), saponinas (Astragalus saponin I–IV, Acetil Astragalus saponin I, isoastragalosido IV, agroastragalosido I-IV, mongholicósido A y mongolicosido B, etc.) polisacáridos, aminoácidos entre otros (cumarina, ácido fólico, elementos amargos, colina, betaína, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido vanílico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido hidroxifenilacrílico y ácido cafeico). Además, se tiene registro de la bioactividad de algunos de estos compuestos (Fu y cols. 2014). *Astragalus membranaceus* también posee una gran cantidad de saponinas triterpénicas en la raíz, el cual contiene una gran cantidad de saponinas como los astragalósidos I-X, isoastragalósidos I-IV y soyasaponin poseen propiedades inmunomoduladoras, promoviendo

la fagocitosis de los macrófagos, la transformación de células T e incrementa la actividad de células NK. Todo lo anterior se puede atribuir a un incremento en la producción de citoquinas como IL-6 y TNF, tal es el caso visto en un cultivo in vitro de macrófagos peritoneales de ratones C3H/HeN en presencia de extractos de dicha planta (Song & Hu, 2009).

***Cinnamomum cassia* (Fruto 600 g).** Es un árbol de hoja perenne, aromático que ha sido utilizado en la medicina tradicional china, por sus efectos antiinflamatorios y analgésicos, antitumorales, antibacterianos, antivirales, citoprotectores, neuroprotectores e inmunorreguladores. Se han identificado más de 150 sustancias químicas de *C. cassia*, de entre los que destacan terpenoides (α -terpineo, β -bisaboleno, α -bisabolol, linalol, canfeno, β -pineno, alcanfor, acetato de geranilo, etc.), fenilpropanoides (cinamaldehído, ácido *cis*-2-metoxicinámico, cinamilalcohol, *cis*-cinamaldehído, *trans*-cinamaldehído, cinamato de etilo, eugenol, acetato de cinamilo), glucósidos (cinnacasolide A-G), entre otros (benzoato de bencilo, 2-hidroxibenzaldehído, 3-fenilpropanol, 2,2,4, 6,6-pentametilheptano, 2,5,9-trimetildecano, 2-etil-5-propilfenol, alcohol 3,4-dimetoxifenético, 2,5-dimetilundecano, benzaldehído, alcohol feniletílico) (Zhang y cols. 2019).

***Cistanche desertícola* (Raíz 600 g).** Planta holoparásita proveniente de la Medicina Tradicional China que ha sido usada para tratamiento de enfermedades como la impotencia, estreñimiento crónico, también para mejorar la eyaculación, infertilidad, debilidad general, fluido sanguíneo. Algunos compuestos de esta planta pueden generar efectos sobre la modulación inmunológica, actividad de andrógenos, antioxidantes, antiapoptóticos, anticonceptivos, antiinflamatorios y neuroprotectores. Se han aislado algunos compuestos como glucósidos feniletanoides (6-desoxicatalpol, genipósido, cistanina, catalpol, bartsioside, gluroside y ácido 8-epilogánico), y otros compuestos bioactivos (liriodendrina, betaína, β -sitosterol, daucosterol, manitol, ácido succínico y siringina) (Wang y cols. 2012).

***Cnidium monnieri* (Fruto 120 g).** Planta de origen asiático que posee una amplia gama de aplicaciones farmacéuticas como tratamientos para la impotencia masculina, la frigidez, las enfermedades de la piel y por sus efectos antipruriginosos, antialérgicos, antidermatofíticos, antibacterianos, antifúngicos y antiosteoporóticos. Se han identificado 364 de sus componentes, principalmente cumarinas (osteol, imperatorina, bergapten, isopimpinellin, xantotoxol, xantotoxina, cnidimonal, cnidimarina), cromonas (cnidimol B,

peucenina, 5,7-dihidroxicromona, 5- *O* -metilvisamminol, 4'-*O*- β -D-glucosil -5-*O*-metilvisamminol, hamaudol, 2,5-dimetil-7- hidroxicromona, cimifugina, etc.), compuestos liposolubles (fitol, ácido hexadecenoico, ácido 9,12,15-octadecatrienoico, ácido 9-octadecanoico y ácido 9,12-octadecadienoico ácido) y glucósidos (Liu y cols. 2020).

Cornus officinalis (Fruto 120 g). Es un árbol caducifolio que ha sido utilizado ampliamente en el ámbito de la Medicina Tradicional China. El fruto de éste se ha consumido como un suplemento que nutre principalmente a hígado y los riñones, además de que se atribuyen propiedades para tratar diabetes, trastornos en sistema inmunológico o endócrino, tinnitus, entre otros (Huang y cols. 2018). Del fruto se han detectado algunos componentes como flavonoides (kempferol, quercetina, kempferol-3-*O*- β -D-glucósido y naringenina, éster metílico de queretin-3-*O*- β -Dglueuronide, quercetin-3-*O*- β -D-glucopiranosido, etc.) triterpenos, taninos (cornusina A, B y C, 2,3-Di-*O*-galoil-D-glucosa, 1,2,3-tri-*O*-galoil-beta-D-glucosa, isoterchebina, tellimagrandina I y II, cornusiina D, camptotina, etc.), sacáridos, terpenos, iridoides (7- α -morroniside, 7- β -morroniside, secoxiloganina, cornuside III, cornuside IV, dehidromorroniside, cornuside II y verbenalina), aceites esenciales, ácidos fenólicos (ácido gálico, galato de metilo, ácido esteárico, ácido palmítico, 1-bromo docosanoico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido n-hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido docosanoico), entre otros (Huang y cols. 2018).

Cuscuta chinensis lam (Semilla 120 g). Planta usada ampliamente en la medicina tradicional china como un tónico y afrodisiaco, incluyéndola en algunas bebidas para mejorar la potencia sexual, así como para evitar abortos en un embarazo. Por otro lado, también se tiene registros de propiedades antitumorales, cardio y hepatoprotectoras además de ser antidepressivo (Donnapee y cols. 2014). Algunos de las sustancias identificadas dentro de esta planta tenemos flavonoides (Kaempferol, quercetina, hiperósido, astragalina), polisacáridos, alcaloides (Matrina, soforanol, metilcistisina), esteroides (β -sitosterol, daucosterol), ácidos grasos (ácido palmítico, ácido linoleico, ácido oleico y ácido linolénico), lignanos (D-Pinoresinol, d-pinoresinol-4-*O*-glucósido, Feruoylcaffeoyl-d-pinoresinol) y entre otras (Donnapee y cols. 2014).

Epimedium brevicornum (Planta entera 120 g). Planta que forma parte de la Medicina Tradicional China a la que se le atribuyen propiedades para el tratamiento de la

menopausia, así como elevar la proliferación osteoblástica. Ésta presenta una gran cantidad de glucósidos de flavonol prenilados (Ilicarin). Otros flavonoides como la apigenina, luteolina, kaempferol y quercetina coadyuvan a la activación de receptores de estrógenos (Shen y cols. 2007).

***Eucommia ulmoides* (Corteza 600 g).** Árbol de caucho de origen chino, el cual tiene antecedentes de poseer propiedades tónicas y antireumáticas, así como remedio para tratar la impotencia, espermatorrea, osteoporosis, hipertensión, dolor de rodillas, diabetes y debilidad en huesos (He y cols. 2014). Algunos de los metabolitos presentes en esta planta tenemos a lignanos (liriodendron, (p)-pinoresinol di-O-β-D'Glucopyranoside y (p)-syringaresinol), iridoides (aucubina, genipina y ácido geniposídico), compuestos fenólicos, esteroides (β-sitosterol, daucosterol, ulmoprenol, betalina, ácido betulico, ácido ursólico) y flavonoides (isoquercetina, rutina, hirsutina) (He y cols. 2014).

***Syzygium aromaticum* (*Eugenia caryophyllata*) (Semilla .200 g).** Ésta es una semilla proveniente de un árbol de origen asiático, al cual se le atribuyen propiedades antioxidantes, antimicrobianos, antivirales, anticancerígenas, hepatoprotectoras, etc., también se ha documentado que éste ha sido usado ampliamente como parte de la Medicina tradicional China, para tratar padecimientos como sarna, cólera, malaria y la tuberculosis. Algunos de los compuestos hallados en esta planta son sesquiterpenos, además de moléculas fenólicas (ácido ferúlico, cafeico, elágico y salicílico), flavonoides (quercetina y kaempferol), hidroxifenilpropenos, ácidos hidroxicinámicos, aceites esenciales (eugenol, acetato de eugenol y β-cariofileno), derivados de ácido gálico y taninos (Batiha y cols. 2020). Se ha determinado que el consumo habitual del extracto metanólico de una de las especies de *Eugenia* (jambolana) en una concentración de 100 y 200 mg en un lapso de 30 días por kg de peso corporal en ratas albinas, generó un aumento en Gama Glutamil Transferasa (GGT) y Alanino Amino Transferasa (ALT). A nivel histológico se observan hepatocitos en forma de balón, áreas focales de necrosis en hepatocitos, infiltración linfocítica, es decir, posee efecto hepatotóxico (Rasheed y cols. 2009).

***Impatiens balsamina* (Semilla 200 g).** Esta es una planta de origen asiático que a lo largo del tiempo, las flores han sido utilizadas como un analgésico para tratar el lumbago agudo y neuralgia. En las semillas de *Impatiens* se han obtenido glucósidos tales como el

hosenkol A 3-O-sambubiosil-28-O-glucósido, 3-O-sambubiosil-26-O-glucosil-28-O-glucósido, 3-O-glucosil-28-O-glucósido y D 3-O-sophorosyl-28-O-glucósido (Shoji y cols. 1994). Por otro lado, de los pétalos de dicha planta se obtuvo un kaempferol (kaempferol-3-O-2-O-ramnopiranosil-3-O-D-glucopiranosil]-I-D-glucopiranosido) (Kim y cols. 2017). El extracto metanólico de las flores de dicha planta, tienen efectos anti-nociceptivos ante la presencia de quemaduras de diferente índole (Imam y cols. 2012).

Morinda officinalis (Raíz 600 g). Planta de origen asiático que ha sido ocupado como tónico, especialmente su raíz para fortalecer los huesos, la función inmunológica y como tratamiento de trastornos menstruales, impotencia, dermatitis, artritis reumatoide, e incluso Alzheimer entre otros. También posee efectos cardioprotectores, antioxidante, antiinflamatorias (Zhang y cols. 2018). El análisis fitoquímico de la raíz de dicha planta ha mostrado compuestos como polisacáridos bajijiasu, manosa, nistosa, 1F-fructofuranosil nistosa, hexasacárido de tipo inulina y heptasacárido, sacarosa, trisaecárido de tipo inulina, inulotriosa, inulotetraosa e inulopentaosa; oligosacáridos; antraquinonas de las que se han aislado al menos, 28 compuestos como la rubiadina-1-metil éter, rubiadina, 2-hidroxi-3-hidroximetil-antraquinona, 1-hidroxi-antraquinona, 1-hidroxi-2-metil-antraquinona, tectoquinonaetco,; glucósidos iridoides, aceites volátiles como 1-hexanol, ácido N-hexadecanoico, 3-metil-benzaldehído, ácido (Z,Z)-9,12-octadecadienoico, ácido oleico, bencenoacetaldehído, ácido pentadecanoico, N-Nonanal⁵⁷, etc., y otros componente como ácido fumárico, 7-hidroxi-6-metoxi-cumarina, estigmasterol, daucosterol, β -sitosterol, escopoletina (Zhang y cols. 2018).

Panax ginseng (Raíz 120 g). Planta que es usada en países asiáticos debido a que le son atribuidas múltiples propiedades, tales como anticancerígenas, inmunomoduladores, antienvjecimiento, antivirales, antidiabéticas y antitumorales. Se han hallados compuestos tales como ginsenósidos, aceite volátil, aminoácidos, polisacáridos (galactosa, arabinosa, ramnosa y ácido galacturónico), compuestos nitrogenados y poliacetilenos (Zhao y cols. 2019). Se determinaron los efectos del extracto de *Panax ginseng*, el cual posee saponinas y saponinas triterpenoides, sobre la absorción de glucosa en eritrocitos de oveja. Donde se obtuvo que, efectivamente dicho extracto promueve la absorción de glucosa en los eritrocitos del modelo animal de manera dependiente de la dosis, además de que los metabolitos también estimulan el transporte de glucosa (Hasegawa y cols. 1994). Otro metabolito secundario

abundante en el té sensual son las saponinas son glucósidos triterpenoides que pueden ser hallados en las plantas como *Panax ginseng*, donde los más reconocidos son los protopanaxadioles y los protopanaxatriols. Los extractos de raíz de *Panax g.* tienen un efecto sobre el sistema inmunitario incrementando la liberación de linfocitos, estimulan a los macrófagos a una producción de citocinas como IL1 e IL-2, además de mejorar la fagocitosis (Song & Hu, 2009).

Schisandra chinensis (Fruto 600 g). Es una planta que es parte de la medicina tradicional china, donde se ha empleado como un remedio para la tos, espermatorrea, insomnio o debilidad. También ha presentado efectos terapéuticos como hepatoprotectores, neuroprotectores, cardioprotectores, antioxidantes, antiinflamatorios (Yang y cols. 2022). Se han logrado aislar 306 metabolitos entre los que destacan lignanos, triterpenoides, aceites esenciales, ácido fenólico, flavonoides y fitoesteroles. Algunos tienen efectos inhibitorios sobre CYP3A y P-gp, generando una alteración del metabolismo o procesamiento de sustratos, hecho que también pudiera generar alteraciones con los medicamentos (Yang y cols. 2022).

Zizipus jujuba (Semilla 600 g). Planta proveniente de Asia y del sur de Europa, que se emplea como tratamiento para trastornos digestivos, úlceras gástricas, laxante e hipotensor. Las semillas de esta planta contienen; saponinas triterpenoides como ursano, dammarano, lupano; flavonoides como swertisina, espinosina, sinapoilespinosina; alcaloides ciclopeptídicos como anfibina D, sanjoinina A, B, C; ácidos grasos, como el láurico, ácido oleico y ácido linoleico. Éste ha sido utilizado como un ansiolítico (Rodríguez 2017).

2.3 Efectos hepatoprotectores del té sensual

Como se resume en la tabla 2, plantas contenidas en el té sensual contienen diversas moléculas con propiedades benéficas en la función hepática:

Metabolismo hepático. La presencia de algunas plantas como *Syzygium aromaticum* ácido elálgic, ha demostrado tener efectos anti-apoptóticos, anticancerígenos, anti-mutagénicos, antiviral, anti-genotóxico, anti-inflamatorios, hepatoprotector, entre otros. Todo lo anterior se debe a que activa diversas vías para regular la respuesta fisiológicas del organismo, tales como el factor nuclear eritroide 2-relacionado 2 (Nrf2), inhibición de procesos proinflamatorios como la oxigenasa (COX-2) y el factor nuclear kappa B, las alteraciones en las moléculas de adhesión como la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), además del control de quinasas regulación de quinasas, como la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la fosfoinositida 3 quinasa (PI3-K) (García y Zazueta 2015). También se ha demostrado en modelos animales que algunas plantas como *Angelica sinensis* y *Ziziphus jujuba* poseen polisacáridos con efectos hepatoprotectores e inmunomoduladores con ayuda de acetaminofen se les indujo daño hepático y utilizando como marcadores de daño hepático, los valores de las enzimas ALT y AST las cuales se encontraban aumentadas, donde se obtuvo que los roedores tratados con dichos polisacáridos presentaban una disminución en las enzimas descritas, evidenciando que dichos metabolitos atenuaban los efecto hepatotóxicos del acetaminofen (Cao y cols., 2018).

Proliferación celular. Cuando hay daño hepático inducido por agente hepatotóxico, los hepatocitos tienen una gran capacidad de proliferación para restaurar el tejido afectado. Tras la pérdida de hepatocitos en zonas pericentrales o periportales, los hepatocitos adyacentes, así como los más lejanos a zonas dañadas, proliferan hasta lograr restaurar el tejido dañado. Cuando hay sólo daños en la zona pericentral, se estima que un 85% de todos los hepatocitos de un lobulillo comienzan a dividirse donde los hepatocitos periportales se dividen en células de mayor tamaño, además de inducir que los hepatocitos que se hallan en las zonas medias, comiencen a migrar hacia el área pericentral (Chen y cols. 2020). La comunicación entre hepatocitos y células estrelladas también es un regulador de la regeneración de la matriz extracelular hepática (Michalopoulos & Bhushan, 2021). Cuando las células del hígado (hepatocitos o colangiocitos) sufren un daño por la presencia de agentes

xenobióticos, liberan algunos complejos llamados patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs), los cuales están compuestos por proteínas, ácidos nucleicos, ATP, entre otros. Una vez que los DAMPs son liberados y captados, inicia una respuesta inmunológica, activando macrófagos, monocitos, neutrófilos (Mihm, 2018). Los hepatocitos dañados liberan ADN nuclear que propicia la diferenciación de células estrelladas, las cuales liberan depósitos de colágeno para sustituir a zonas necrosadas del tejido hepático y promover la infiltración de células inmunes así como inducir la secreción de más citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18 (Brenner y cols., 2013).

Inflamación. En NASH, las vías de apoptosis extrínseca e intrínseca contribuyen a la lipotoxicidad hepática, además de demostrar una mayor expresión de inflamosomas (caspasa-1), también puede afectar la transición de permeabilidad mitocondrial (MPT), estrés oxidativo promoviendo así la apoptosis y necrosis de dicho tejido (Mihm, 2018). Por otro lado, también se ha reportado que, cuando los hepatocitos afectados por ácidos grasos libres liberan ATP favorecen la infiltración de neutrófilos (Brenner y cols. 2013). La presencia de neutrófilos activados en hígado graso también podría generar grandes cantidades de especies reactivas al oxígeno (ROS), debido a que dichas células poseen el complejo NADPH oxidasa, mismo que está relacionado con la producción de ROS que puede generar la oxidación de complejos proteicos o lípidos de los hepatocitos. Un aumento de ROS en tejido hepático también podría activar células estrelladas que inducirían una fibrogénesis en hígado. Por otro lado, la presencia de las trampas extracelulares o mieloperoxidasa de los neutrófilos también podría alterar el proceso inflamatorio en pacientes con hígado graso (Brenner y cols., 2013).

Regeneración hepática. En la regeneración hepática hay una proliferación de células Kupffer CD68⁺ (macrófagos), además de células mononucleares CD11b⁺, procedentes del torrente sanguíneo. De igual manera, comienza la activación de algunos factores de señalización, tales como el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el factor GM-CSF (liberado por hepatocitos) y la vía paracrina. A través de la vía paracrina, inicia la producción y liberación de citocinas como IL-6, TNF, TGF β las cuales inducen un proceso inflamatorio (Michalopoulos & Bhushan, 2021). Los macrófagos también son importantes porque son los encargados de fagocitar desechos celulares, además de que, en ratones se ha descubierto que las células de Kupffer liberan mediadores que promueven la regeneración hepática, además de activar la vía NF- κ B (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

2.3 Hepatotoxicidad del té sensual

No hay información pública en la que se mencione la dosis tóxica o la dosis letal media del Té sensual, por lo que no se sabe con certeza a partir de qué cantidad de dicho suplemento pueda ser nociva para el ser humano. Sin embargo, si hay investigaciones de algunas de las plantas que contiene dicho Té que poseen efectos hepatotóxicos.

Alteraciones metabólicas hepáticas. El consumo de ginsenósidos presentes en el Ginseng promueve la disfunción mitocondrial y aumenta la expresión de PPAR-alfa y disminuye la expresión de CYP2E1 (Li y cols., 2021). Se ha demostrado que continuo consumo de *Eugenia* (jambolana) aumenta las enzimas hepáticas como GGT y ALT (Rasheed y cols. 2009). Las cumarinas presentes en *Morinda officinalis*, *Astragalus membranaceus*, *Cinnamomum cassia* y *Cnidium monnieri* pueden afectar a las enzimas P450, tales como las 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 3A4 y 3A5. Esto altera el metabolismo de los fármacos generando una menor o mayor biodisponibilidad de dichos principios, lo que genera toxicidad. Por otro lado, se determinó que P450 2C9 es la principal enzima presente en el metabolismo de las cumarinas, también se ha demostrado que ante la presencia de polimorfismos en dicha enzima se produce mayor sensibilidad y toxicidad de la cumarina, de manera más concreta, con los derivados cumarínicos como Warfarina o acenocumarol (Abraham y cols. 2010). La Schisandrin B aumenta la actividad de la enzima aminotransferasa en ratas (Feng y cols., 2018). La imperatonina proveniente de *Cnidium monnieri* induce necrosis en tejido hepático con elevación de alanina transaminasa sérica (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP) (Deng y cols. 2020).

Proliferación celular. La cumarina presente en *Morinda officinalis*, *Astragalus membranaceus*, *Cinnamomum cassia* y *Cnidium monnieri* puede inducir adenomas y carcinomas de hígado, conductos biliares, riñón y pulmón (Abraham y cols. 2010).

Inflamación. Saponinas como los astragalósidos I-X, isoastragalósidos I-IV y soyasaponin *Astragalus membranaceus* favorecen la fagocitosis de los macrófagos, la activación de NK y mayor producción de IL-6 y TNF- α (Song & Hu, 2009). El consumo habitual de la especie de *Eugenia* (jambolana) induce infiltración linfocítica con áreas focales de necrosis en hepatocitos (Rasheed y cols. 2009). La Schisandrin B promueve la infiltración hepatocelular centrolobulillar de linfocitos en ratas (Feng y cols. 2018).

Hígado graso. De igual manera, se tiene conocimiento de que el consumo de antocianinas polimerizadas en cantidades de 400 mg/kg pueden inducir daño hepático, promover las dislipidemias e hígado graso (Li y cols. 2021). El consumo habitual de la especie de Eugenia (jambolana) induce hepatocitos en forma de balón (Rasheed y cols. 2009). Dosis altas de Schisandrin B aumenta los niveles de lípidos hepáticos en ratones (Leong & Ko, 2016). En nuestro laboratorio, hemos observado que el consumo del té sensual el cual fue administrado una vez por semana por 8 semanas no afecta los niveles de glucosa en ayuno ni la tolerancia a la glucosa (Cuatecontzi, 2021). También hemos encontrado que el consumo del té sensual disminuye el contenido de glucógeno y aumenta el contenido de triglicéridos en el hígado de la rata macho (Tzompantzi, 2019). Esto sugiere que el té sensual causa esteatosis hepática. Tal esteatosis hepática parece ser moderada, ya que no modifica de manera extraordinaria las características morfológicas de los hepatocitos, aunque si se observan hepatocitos “balón” y promueve focos de infiltración de células inmunes (Tzompantzi, 2019). En el riñón se observó que dicho té reduce el epitelio de los túbulos distales, principalmente en las dosis 30 y dosis 60, siendo éste un caso de necrosis tubular aguda. Además de que esto trae consigo un reclutamiento de citoquinas como TNF- α o FasL, o activando líneas intracelulares letales (Picazo, 2020).

Metabolitos secundarios de las plantas				
	Polifenoles (chalconas, flavonas, taninos, antocianinas, flavonoles, cumarinas, lignanos)	Poliacetilenos Ácidos grasos y terpenos, esteroides, saponinas, iridoides	Compuestos nitrogenados Alcaloides	Glucósidos glicósidos, glucosinolatos, cardenólidos y glucósidos cianogénicos
<i>Angelica sinensis</i> (Raf.) (Tian y cols., 2021)	Polisacáridos (fucosa, galactosa, glucosa, arabinosa, ramnosa y xilosa), ligustulida, butilidenftalida, butilftalida, senkyunolide A-I, senkyunolide P, senkyunolide K, levistolida A, riligustilida, tokinolida B, neocnidilida, xantoxina, magnolol	Ferulato de coniferilo, E-Coniferina, Guaiaicilglicerol, Butanal, 3,5-dimetilbenzaldehído, Canfeno, a-cedreno, a-terpinoleno, Octadecano, Guayacol, Isobutanol, 4-hidroxi-3-butilftalida, m-Etilfenol, 2-metilbutanal, 3-metilbutanal, o-Cresol, 7-Dimetil-1,3,6-octatrieno, Tridecano, Decanal, 1,3,5-undecatrieno, 3,3'Z-6,7,7,6'-Diligustilida, 1-Acetil-β-carbolina, bergamiol, 5-Metilfurfural, D-Limoneno, a-Felandreno, Espinasterol, Magnolol, Baicalina, Octanal, d-Guaieno, 6-undecanol, Aromadendreno, 1,10-Didendoaristolano, Espatuleno, Cariofileno, Eudesmol, Muuroleno, a-pineno, 3a.7'a, 7a.3'a-Diligustilida, β-ocimeno, Mirceno, 3, 9-Dihidroxiligustilida, 10-Angeloylbutylphthalide, Bomeol, Menteno-3-ol, 2-Metoxi-4-vinilfenol, Copaeno, Octahidro-3,8,8-trimetil-6-metileno-1H,3A,7-metanoazuleno, 2-santaleno, β-chamigreno		
<i>Astragalus membranaceus</i> (Fu y cols., 2014b; X. Li y cols., 2014; Song & Hu, 2009)	Cumarina	ácido linoleico, ácido linoléico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido hidroxi fenil acrílico y ácido cafeico ácido vanílico, astragalósidos I-X, isoastragalósidos I-IV y soyasaponin, Oloración, Calicosina-7-O-β-D-glucopiranosido, Calicosina, Ononina, Formononetina Calycosin 7-O-β-D-(6''-(E)-but-2-enoyl)-glucósido, Pratenseína 7-O-β-D-glucopiranosido 7-O-β-D-(6''-acetil)-glucósido de calicosina. 6''-Acetilononina, Ammopiptanosido A 7,5'-dihidroxi-3'-metoxi-isoflavona 7-O-β-D-glucopiranosido, (3R,4R)-3-(2-hidroxi-3,4-dimetoxifenil)-croman-4,7-diol-7-O-β-Dglucopiranosido (3R)-8,2'-Dihydroxy-7,4'-dimetoxisoflavano, (R)-3-(5-Hydroxy-2,3,4-trimetoxifenil)-croman-7-ol, Isomucronulatol 7-O-β-glucósido, Isomucronulatol Licoagrósido D, Vesticarpan, (-)-metilinisolina, Isoliquiritigenina, Pendulona	Calicosina-7-O-β-d-glucósido 6''-O-acetato	Astragalus saponin I-IV, Acetil Astragalus saponin I, isostragalosido IV, agroastragalosido I-IV, mongholicósido A y mongholicosido B
<i>Cinnamomum cassia</i> Corteza (C. Zhang y cols., 2019b)	Cumarina	Triterpenos (linalol, canfeno, β-pineno, alcanfor, acetato de geranilo, cinzeilanol, anhidrocinnzeilanol, cinzeilano, 2,3-dehidroanhidrocinnzeilano, 1-acetilcincassiol A, anhidrocinnzeilano, 18S-cincassiol A 19-O-β-d-glucopiranosido, 18R-cincassiol A 19-O-β-d-glucopiranosido, 18-hidroxicinneylanina, cincassiol A, cincassiol B, cincassiol C, cincassiol D, cincassiol E, cincassiol F, cincassiol G, 16-O-β-d-glucopiranosil-19-deoxicincassiol, cinnacasol,		6-desoxicatalpol, genipósido, cistanina, catalpol, bartsioside, gluoside y ácido 8-epilogánico, liriendrina, betaína, β-sitosterol, daucosterol, manitol, ácido succínico y siringina

		perseanol, cincassiol D1, glucósido D1, glucósido D2, glucósido D3, glucósido D4, 18-hidroxiperseanol, curcumenol, trans-cariofileno, germacreno D, cariofileno, α -cubebeno, (-)-isoleveno, α -bulneseno, alcohol de pachulí, α -copaeno, α -muroleno, α -cadinol, copaeno, isoleveno, 1-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-metilbenceno, cedreno, α -calacoreno, cinnamoide A, cinnamoide B, cinnamoide C, cinnamoide D, cinnamoide E, (-)-15-hidroxitmurolol, 15-hidroxi- α -cadinol, ent-4 β ,10 α -dihidroxiaromadendano, fenilpropanoides, cinamaldehído, ácido cis-2-metoxicinámico)		
<i>Cnidium monnieri</i> (Planta) (Sun y cols., 2020)	Cumarinas (osthole, imperatorin, bergaten, xanthotoxin, isopimpinellin, angelicin, acetylangelicin, and orselone, columbianetin, cnidiadin, columbianadin, rchangelicin, eudltin, and cniforin, cnidimonal and cnidimarin), cromonas (cnidimol B, peucenina, 5,7-dihidroxicromona, hamaudol, 2,5-dimetil-7- hidroxicromona, cimifugina)	Ácidos grasos (monoterpenos, acetato de bornilo, sesquiterpeno propionato de carvilo, cedreno, farneseno) Ácidos ((Z,Z)-9,12-octadecadienoico y ácido E-9-tetradecenoico ácido linoleico y ácido oleico) Terpenos (pineno, careno, 3,7-dimetil-decano-1,2,6,7-tetrol, 3,7-dimetil-deca-1-eno-3,6,7-triol, 3,7-dimetil-deca-3(10)-ene-1,2,6,7-tetrol) Hidrocarburos (pentatriacontano y tetratetracontano) Esteroides (β -sitosterol, daucosterol) Ácidos grasos (2 – pentil furano, dodecano, 3-buteno-2 –alcohol, furano-2-ilmetanol, heptanal, 3, 7 – dimetil-1, 6 – octadieno, 3 – alcohol, borneol, α -terpineol, cariofileno, α -cariofileno)	5- O -metilvisamminol, 4'- O - β - D -glucosil - 5- O -metilvisamminol	
<i>Cistanche deserticola</i> (Raíz .600 g). (T. Wang y cols., 2012b)		Terpenos (8-hidroxigeraniol-1-O- β -D-glucopiranosido, kankanosido E, (2E,6Z)-8- β -D-glucopiranosiloxi-2,6-dimetil-2,6-octadienoico ácido, 8-hidroxigeraniol-8-O- β -D-glucopiranosido, betulalbuside A) Ésteres (Cistanosido, cistanosido I, cistantubulosa A1, cistantubulosa A2, kankanosa, D-glucosa, D-fructosa, galactitol, D-manitol, sacarosa, ácido 2S,3S,4S-trihidroxipentanoico)	Glicósidos (salsaside A, salsaside B, y salsaside, 3,4-dimetoxibencil- β -D-glucósido, 4-hidroxibencil- β -D-glucósido, bencilglucopiranosido)	
<i>Cornus officinalis</i> (Huang y cols., 2018b)	Flavonoides (kempferol, quercetina, kempferol-3-O- β -D-glucósido y naringenina, éster metílico de queretin-3-O- β -D-glucuronide, quercetin-3-O- β -D-glucopiranosido, cornusina A, B y C, 2,3-Di-O-galoil-D-glucosa, 1,2,3-tri-O-galoil-beta-D-glucosa, isoterchebina, tellimagrandina I y II, cornusina D, camptotina) Taninos (cornusina A, cornusina B y cornusina C, 2,3-di-O-galoil-D-glucosa, 1,2,3-tri-O-galoil-beta-D-glucosa, 1,2,6-tri- O-galoil-beta-D-glucosa, 1,2,3,6-tetra-O-galoil-beta-D-glucosa, gemina D, isoterchebina, tellimagrandina I, tellimagrandina II,	Ácidos (ácido gálico, galato de metilo, quinato de metilo, ácido 1,2-benzenodicarboxílico y ácido pimárico, ácido cafeico, 2-O-(4-hidroxibenzoil)-2,4,6-trihidroxifenil-metilacetato, ácido P-hidroxicinámico, protocatequico ácido, ácido 3,5-dihidroxibenzoico, ácido betulico, málico, ácido, dimetilmalato, ácido butil málico, galato de metilo, ácido tartárico, ácido 3-hidroxi-2,4-di-amino-pentanoico, ácido 2-butoxibutanodioico, ácido esteárico, ácido palmítico, 1-bromo docosanoico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido n-hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido docosanoico, ácido zoomérico, ácido heptadecanoico, ácido eicosanoico, ácido araquidónico, ácido nervónico, ácido mirístico, ácido lignocérico,		

	cornusina D, cornusina E, camptotina A, camptotina B)	cis ácido -7-hexadecenoico, ácido 11-eicosenoico, ácido 12-octadecadienoico, ácido trans-9-octadecenoico, 3, 5-bis(1, 1-dimetiletil) fenol, ácido 4-metil-octanoico, ácido 2-dibenzofuransulfónico, 12 -ácido octadecadienoico y fáltico anhidrido) Iridoide (7- α -morroniside, 7- β -morroniside, secoxyloganin, cornusideIII, cornuside IV, dehydromorroniside, cornusideII y verbenalin (cornine), de los cuales cornuside III, cornuside IV, bissecoiridoide, kingiside, cornuside I, 8-epikingiside, secologanosido, hastatósido, deshidromorronisida aglicona, 7- β -O-dimetilbutanodioato morronisida) Terpenos (linalool, propionato de linalilo, terpinoleno, 6, 10-dimetil-2-undecanona, citral, p-menth-1-ene-7, 8-diol, óxido de trans-linalool, 2-ciclohexeno-1-propana, óxido de linalool, 7-hidroxi-3, 7-dimetil-octanal, γ -terpineol, 3, 7-dimetil-1, 3, 6-octatrieno, 4-(2, 6, 6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-penten-2-ona, α -cadinol, α -farneseno, óxido de cariofileno, α -copaeno, trans- α -bergamoteno, α -bergamoteno, trans- β -farneseno, cubebol, (1S, 5S, 6S)-2,6-dimetil-6-(4-metil-3-pentenil)-biciclo[3.1.1]hept-2-eno, 3-(1, 5-dimetil-4-hexen-1-il)-6-metileno-ciclohexeno, calacoreno, 5-(1, 5-dimetil-4-hexen-1-il)-2-metil-1, 3-ciclohexadieno, 3, 7, 11-trimetil-1, 3, 6, 10-dodecatetraeno, octahidro-1, 7a-dimetil5-(1-metiletil)-1, 2, 4-metano-1H-indeno, 2-metil-6-(3-metil-3-ciclohexen-1-il)-2, 6-heptadienal, 2, 6, 10-trimetildodecano, 2, 6, 11-trimetil-dodecano y 6, 10, 14-trimetil-2-pentadecanona)		
<i>Cuscuta chinensis lam (semilla)</i> (Donnapee y cols., 2014b)	Flavonoides (quercetina, quercetina-3-O-glucósido, quercetina-3-O-apiosil (1-2)-galactósido, quercetina-3-O- β -D-galactósido-7-O- β -glucósido, quercetina-3-O- β -D-apiofuranosil(1-2)- β -D-galactósido, Quercetina-3-O-acetilgalactósido, Kaempferol, Kaempferol 3,7-di-O- β -D-glucopiranosido, Keampferol-3-O- β -D-glucopiranosido, Keampferol-3-O-galactósido, Keampferol-3-O- β -D-glucósido, isorhamnetina, isorhamnetina-3-O-glucósido, astragalina, hiperósido, rutina, calicopteretina, apigenina)	Ácidos (Ácido clorogénico, ácido 4-cafeoilquínico, ácido 5-cafeoilquínico, ácido 4-cafeoil-5-cumaroilquínico, 4-hidroxi-3,5-dimetoxicinamato de metilo, ácido 4-feruol-5-cafeoilquínico Tallo, 3,5-dicafeoilquínico ácido, ácido 3,5-dicafeoil-4-feruolquínico o ácido 3-feruol-4,5-dicafeoilquínico, ácido 4,5-dicafeoilquínico, ácido 3,4,5-tricafeoilquínico, ácido cinámico)	Matrina, soforanol, metilcistisina	Astragalina kaempferol-3-glucoside), D-Pinoresinol, d-pinoresinol-4-O-glucósido, Feruoylcafeoyl-d-pinoresinol
<i>Epimedium brevicornum</i> (Shen y cols., 2007b)	Apigenina, luteolina, kaempferol y quercetina	Glucósidos (ficariina y epimedina)		
<i>Eucommia ulmoides</i> (He y cols., 2014b)	Liriodendron, (p)-pinoresinol di-O- β -D-Glucopyranoside y (p)-syringaresinol, isoquercetina, rutina, hirsutina	Lignanos ((p)-Medioresinol di-O- β -D-glucopiranosido, Eucommin A [(p)-medioresinol 4'- β -D-glucopiranosido], (p)-Medioresinol, (p)-Pinoresinol-4-O- β -D-glucopiranosil (1-6)- β -D-glucopiranosido, (p)-Pinoresinol di-O- β -D-glucopiranosido, (p)-Pinoresinol 4'-O- β -D-glucopiranosido, (p)-Pinoresinol, (p)-Syringaresinol O- β -D-		

		glucopiranosido, Liriodendrina [(p)-syringaresinol di-O-β-D-glucopiranosido], (p)-Syringaresinol, (p)-1-Hidroxipinoresinol 4',4'' di-O-β-D-glucopiranosido, (p)-1-hidroxipinoresinol 4''-O-β-D-glucopiranosido, (p)-1-hidroxipinoresinol 4'-O-β-D-glucopiranosido, (b)-1-hidroxipinoresinol, (b)-epipinoresinol, monoepoxilignanos, (p)-Olivil Barks, (b)-Cyclo-olivil, (p)-Olivil-4'-O-β-D-glucopiranosido, (p)-Olivil-4''-O-β-D-glucopiranosido, (-)-Olivil 4',4'' di-O-β-D-glucopiranosido, (-)-Olivil 4',4'' di-O-β-D-lucopyranoside, citrusina B, alcohol dihidroxidehidrodiconiferlico, alcohol treodihidroxidehidrodiconiferlico, alcohol eritrodihidroxidehidrodiconiferlico, alcohol deshidrodiconiferlico 4, γ'-di- O-β-D-glucopiranosido, (-)-hediotol C 4',4''-di-O-β-D-glucopiranosido, siringilglicerol-β-siringaresinol éter 4''-O-β-D-glucopiranosido)		
<i>Syzygium aromaticum</i> (Batiha y cols., 2020b)	Quercetina y kaempferol	ácido fértilico, cafeico, elágico y salicílico, ácidos hidroxicinámicos, ácido gálico, eugenol y β-cariofileno		
<i>Impatiens balsamina</i> (Kim y cols., 2017b; Shoji y cols., 1994b)	7-hidroxi-6-metoxi-cumarina	ácido fumárico, estigmasterol, daucosterol, β-sitosterol, escopoletina		3-O-sambubiosil-28-O-glucósido, 3-O-sambubiosil-26-O-glucosil-28-O-glucósido, 3-O-glucosil-28-O-glucósido y D 3-O-sophorosyl-28-O-glucósido, kaempferol (kaempferol-3-O-2-O-ramnopiranosil-3-O-D-glucopiranosil]-I-D-glucopiranosido
<i>Morinda officinalis</i> (Raíz .600 g) (J. hua Zhang y cols., 2018b)	Antraquinonas (Physcion, Rubiadin-1-éter metílico, Rubiadina, 2-hidroxi-3-metoxi-antraquinona, 1-hidroxi-antraquinona, 1-hidroxi-2-metil-antraquinona, 1,6-dihidroxi-2,4-dihidroxi-antraquinona, 1,6-dihidroxi-2-metoxiantraquinona, 2-hidroxi-3-hidroxi-antraquinona, Tectoquinona, 2-hidroxi-1-hidroxi-metil-antraquinona, 1,3-dihidroxi-2-metoxiantraquinona, 1-hidroxi-2,3-dimetilantraquinona, 1-hidroxi-3-metoxiantraquinona, 1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metil-antraquinona, 3-hidroxi-1,2-dimetoxiantraquinona, 2-hidroxi-1-metoxiantraquinona, 1,2-dihidroxi-3-metil-antraquinona, 1,3,8-trihidroxi-2-metoxiantraquinona, 2-hidroxi-metil-3-hidroxi-antraquinona, 2-metoxiantraquinona, 1,2-dimetoxiantraquinona, Alizarina-2-metil éter, Digiferruginol, Lucidina-w-éter etílico, Antraquinona-2-ácido carboxílico, 1,2-dimetoxi-3-hidroxi-antraquinona, 2-hidroxi-1-metoxi-antraquinona) Polisacáridos (Bajijiasu, Mannose, Nistosa, 1F-fructofuranosilinosilosa, Hexasacárido, Heptasacárido, Sacarosa, Trisacárido, Inulotriosa, Inulotetraosa, Inulopentaosa, 1-quesosa,	Ácidos (Ácido fumárico, Ácido succínico, 3β,19α-dihydroxyl-12-en-28-oic acid, 1-hexanol, ácido N-hexadecanoico, 3-metil-benzaldehído, ácido (Z,Z)-9,12-octadecadienoico, ácido oleico, bicyclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-O, bencenoacetaldéhído, ácido pentadecanoico, N-Nonana, L-canfor, L-borneol, Ar-Curcumenol, β-esquifelandreno, α-zingibereno, β-bisaboleno		Glucósidos (Monotropeína, Asperulosido tetraacetato, Asperulosido 3, Ácido asperulosídico, Ácido deacetil asperulosídico, Morofficinalósido, Morindólido

	1F-fructofurano-sitiosa, Polisacáridos MOHP-I, MOHP-II, MOHP-III, MOHP-IV, MOPI-3, MP1, MP2, MP3) 7-hidroxi-6-metoxi-cumarina, estigmasterol, daucosterol, β-sitosterol, Escopoletina, 3β,20(R)-butilo, 5-alquenil-colesterol, 3β,5-alquenil-espirostol			
<i>Panax ginseng</i> (B. Zhao y cols., 2019b)		Gingenósidos (protopanaxadiol y protopanaxatriol) Polisacáridos (galactosa, arabinosa, ramnosa) Ácido galacturónico, residuos de ácido hexurónico		
<i>Zizipus jujuba</i> (Rodríguez Villanueva & Rodríguez Villanueva, 2017)	Flavonoides (Quercetina, rutina, quercetina-3-ramnósido, quercetina-3-galactósido, quercetina-3-O-robinobiosido, quercetina-3-O-rutinosido, quercetina-3-O-robinobiosido, quercetina-3-O-arabino-ramnósido, Quercetina-3-O-xiloso-ramnósido, Quercetina-3-O-rutinosido-7-O-hexósido, Quercetina-3-O-rutinosido-7-O-pentósido, Kaempferol-3-O-rutinosido, Kaempferol-3- O-robinobiosido, Kaempferol-3-O-hexosa-O-desoxi-hexosa-O-pentósido)	ursano, dammarano, lupano; láurico, Ácido (ácido gálico, Ácido clorogénico, ácido cafeico, Ácido ferúlico, ácido cinámico, ácido protocatequico, ácido p-cumárico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido elágico)	ciclopeptídicos como anfibina D, sanjoinina A, B, C	

Tabla 2. Representación del número total de metabolitos o compuestos activos correspondientes a cada región de la planta indicada en el té sensual.

3. Justificación

El té sensual es un producto que contiene extractos de plantas, por lo que es etiquetado como un “tratamiento de origen natural”, el cual se usa para la disfunción eréctil en los varones, por lo que ayuda para evitar la fatiga y la impotencia sexual. Para el caso de las mujeres, el té induce el orgasmo de manera más rápida. El té sensual se encuentra a la venta en múltiples tiendas departamentales sin restricción alguna, y no hay investigaciones previas que hablen de los efectos secundarios que podría traer consigo su consumo habitual. Identificando cada uno de los principios activos que lo conforman se ha encontrado que poseen efectos hepatotóxicos, hecho que sugiere que el consumo de este tónico podría ser nocivo para la salud. En nuestro laboratorio se ha encontrado que el consumo del té en diversas dosis afecta varios tejidos dentro del organismo, tales como: 1) cambios glomerulares en el riñón (Picazo, 2020), 2) pancreatitis e insulinitis (Cuatecontzi, 2021), y 3) acumulación de lípidos en hígado (Tzompantzi, 2019). En el hígado se encontró zonas de necrosis, sin fibrosis e infiltración de células inmunes alrededor de las arterias y venas (Tzompantzi, 2019). Ello nos hace suponer que el daño hepático provocado por el consumo del té se encuentra en un estadio inicial. Tal hipótesis es lo que se pretende analizar en el presente estudio. Para ello, proponemos identificar células inmunes involucradas en el desarrollo de la inflamación como son los macrófagos M1 (CD68+), denominados células de Kupffer, y los neutrófilos activados (CD177+) (Trefts y cols. 2017). En esta investigación se hará uso de ratas macho, debido a que los varones son el grupo más propenso a consumir el té, por problemas como la disfunción eréctil, impotencia, etc.

4. Hipótesis

El consumo del té sensual promueve infiltración de neutrófilos (CD177), macrófagos proinflamatorios (CD68) y aumenta la expresión de IL-6 y TNF- α en hígado de ratas macho de 10 semanas de edad.

5 Objetivo

Evaluar sí el té sensual promueve una infiltración de macrófagos (CD68) y neutrófilos (CD177) en el hígado de rata machos y aumenta la presencia de IL-6 y TNF- α .

5.1 Objetivo particular

- Cuantificar el número de macrófagos CD68 en hígado de ratas macho control y tratadas con diferentes dosis de té sensual mediante inmunohistoquímica.
- Cuantificar el número de neutrófilos CD177 en hígado de ratas macho control y tratadas con diferentes dosis de té sensual mediante inmunohistoquímica.
- Determinar la expresión de IL-6 en hígado de ratas macho control y tratadas con diferentes dosis de té sensual mediante inmunohistoquímica.
- Determinar la expresión de TNF- α en hígado de ratas macho control y tratadas con diferentes dosis de té sensual mediante inmunohistoquímica.

6. Metodología

Animales. Se requirió de 24 ratas Wistar de 10 semanas distribuidas en 4 grupos de estudio experimentales: grupo control, animales a los cuales se les trató con agua potable para su consumo y los grupos “dosis” los cuales fueron tratados con Jinshengkang The Sensual Tea en dosis de 15 (0.015 g), 30 (0.030 g) y 60 (0.060 g) del té disuelto en 0.5 mL de agua corriente. La administración del té Jinshengkang The Sensual Tea fue consumido vía oral durante 8 semanas una vez por semana. Siete días posteriores de las 8 semanas del tratamiento, se procedió al sacrificio de los animales. Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (1.5 ml/kg) vía intraperitoneal.

Análisis histológico. Una porción de hígado fue fijada en una solución de Bouin-Duboscq por 24 h. El tejido fue deshidratado con alcoholes en concentración ascendente (60-100%) e incluidos en parafina. Con un micrótomo se realizaron cortes transversales del tejido a 7 μ m y se colocaron 6 cortes en una laminilla.

Inmunohistoquímica. Se usaron marcadores de cluster o diferenciación (CD) presentes en los macrófagos o células de Kupffer del hígado como CD68 (Wu y cols. 2020), y un marcador de neutrófilos inmaduros CD177, los cuales se pueden hallar infiltrados o expresar citocinas como TNF- α e IL-6 dentro del hígado cuando hay alguna patología (Miri y cols. 2019). Para ello, una laminilla con cortes de hígado por animal fue utilizada para realizar la técnica de inmunohistoquímica que se realizó en base al método avidina-biotina-peroxidasa-HRP (ABC), donde los cortes, ya hidratados, se incubaron en una solución buffer de citratos (pH= 6) durante tres noches. Posteriormente, los cortes se incubaron con el primer anticuerpo anti-CD68 (1:50, Santacruz), anti-CD177 (1:50, abcam), IL-6 (1:200, abcam) y TNF- α (1:200 abcam) en una cámara húmeda a 4°C por 1 noche. Seguido de ello, los cortes se incubaron con un anticuerpo secundario durante dos horas a temperatura ambiente. Después, los cortes se lavaron con una solución buffer de fosfatos (PBS; pH= 7.2) y se incubaron con el ABC (complejo enzimático avidina-biotina) durante 1 h. Para luego realizar el revelado en una solución de diaminobenzidina (DAB) al 0.05% y H₂O₂ al 3% en PBS hasta localizar el marcaje entre los sinusoides de los lobulillos hepáticos. Se utilizaron la tinción de hematoxilina de Mayer para contrastar el marcaje de las células inmunes dentro hígado.

Los cortes se deshidrataron en alcoholes a concentraciones ascendentes y se cubrieron con permount y un cubreobjetos. Para cuantificar la proporción de células inmunoreactivas marcadas se observó la laminilla con un microscopio de luz visible (Nikon ECLIPSE E600) y se le tomaron fotografías del mejor corte (tomando en cuenta que no esté roto o rayado) con una cámara OLYMPUS de 5.1 mega pixeles. Se tomaron fotos del hígado a 40 y 100x para cuantificar el número de estas células inmunes en la porción pericentral y periportal.

Análisis estadístico. Para la comparación de los grupos se realizó una la prueba de ANOVA de una vía (<0.05), para posteriormente realizar una prueba post hoc “Tukey” (<0.05). Los datos se analizaron con el programa de análisis estadístico GraphPad Prisma para Windows, versión 5.0.

7. Resultados

7.1 Macrófagos

El análisis de células CD68+ mostró que el tratamiento con té sensual en una dosis de 0.030mg/kg aumenta el número de estas células en la zona periportal (ANOVA de 1 vía = *P < 0.05, Tukey *p = 0.0458) pero no en la zona pericentral. Las dosis de 0.030 mg/kg y 0.060 mg/kg no tuvieron ningún efecto en ambas zonas del lobulillo hepático (figura 3).

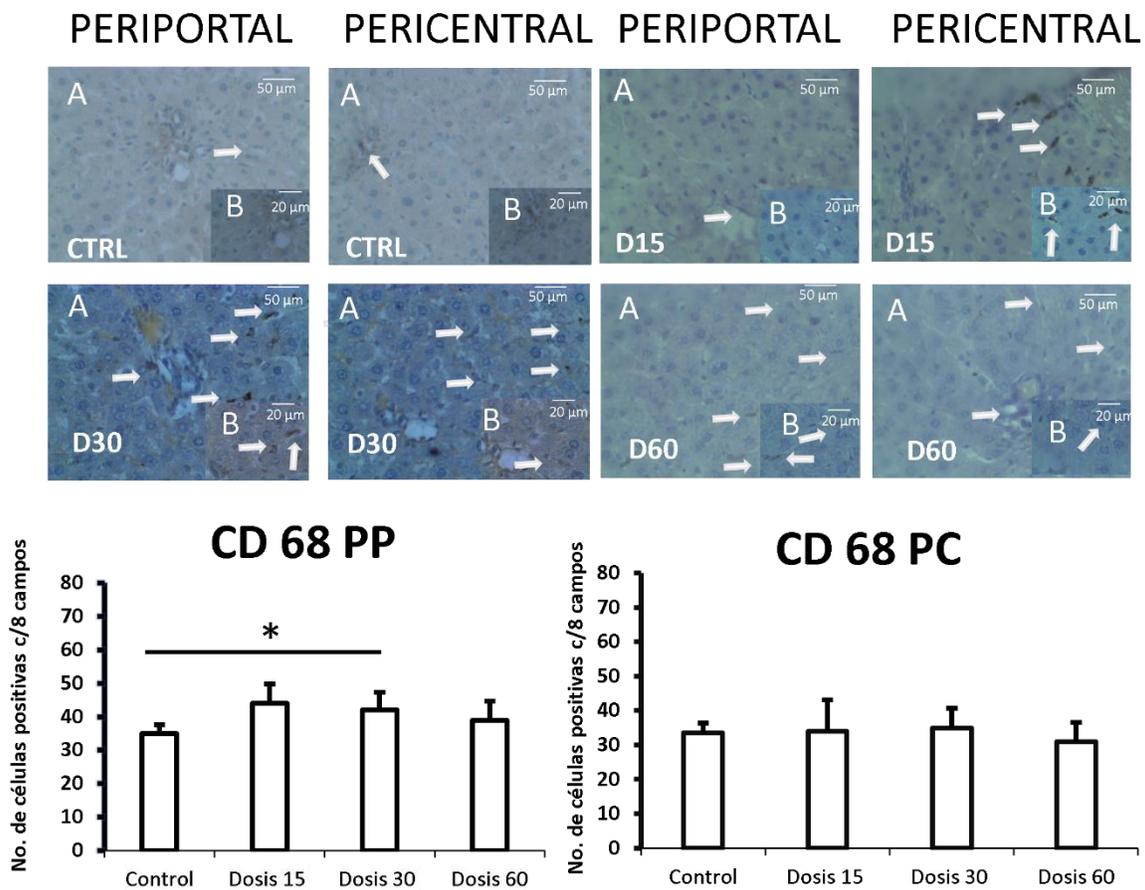


Figura 3. Localización y Promedio del número total de células positivas a CD68 en zonas periportales (PP) y pericentrales (PC) de los lobulillos hepáticos de ratas macho controles y tratadas con té sensual a diferentes dosis 0.015 mg/kg (D15), 0.030 mg/kg (D30) y 0.060 mg/kg (D60) por cada 8 campos. (N=24). Diferencias significativas entre grupo control y grupo dosis 30 (*p<0.05). Escalas de fotografías A= 50 μm y fotografías B=20 μ. Flechas indican células inmunopositivas.

7.2 IL-6

El análisis de células IL-6+ mostró que el tratamiento con té sensual en una dosis de 0.030 mg/kg aumenta el número de estas células en la zona periportal (ANOVA de 1 vía * $P < 0.05$, Tukey = Ctrl-CD30 * $P < 0.0291$) pero no en la zona pericentral. Las dosis de 0.015 mg/kg y 0.060 mg/kg no tuvieron ningún efecto en ambas zonas del lobulillo hepático (figura 4).

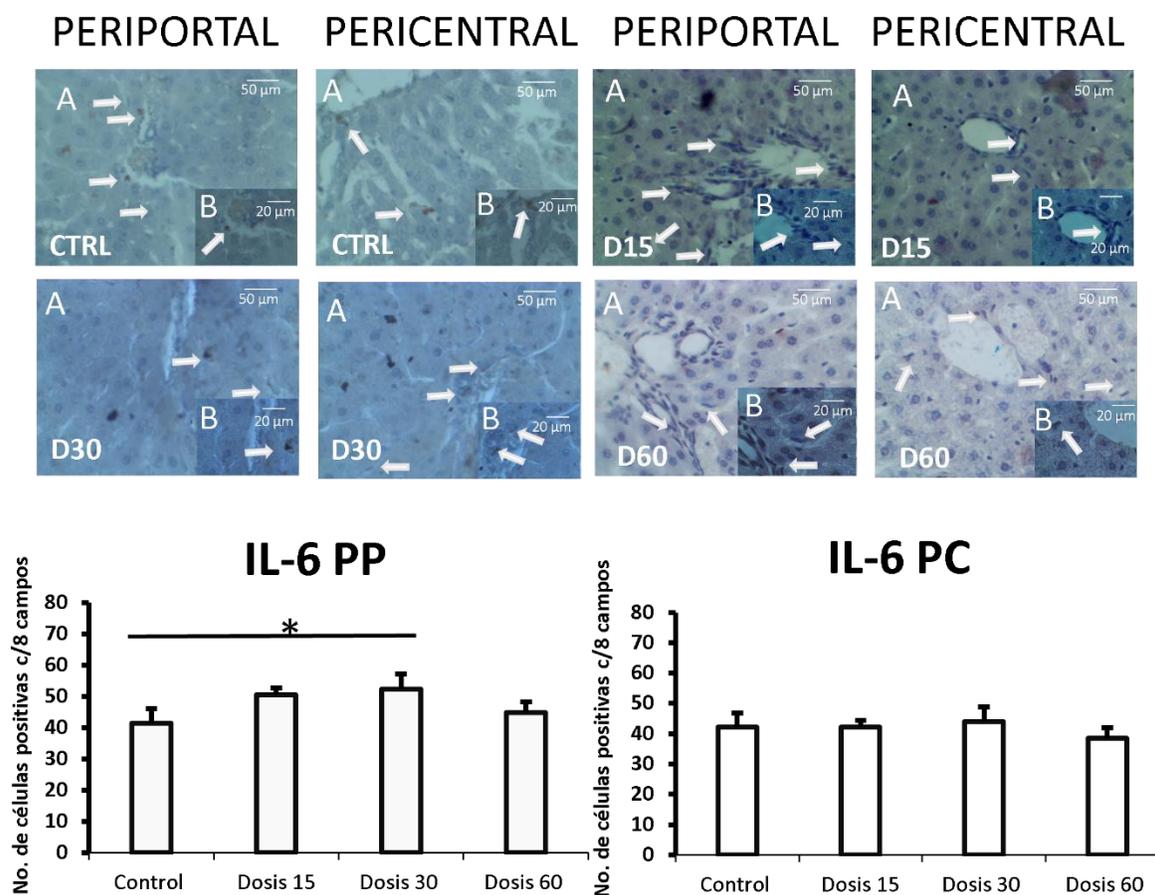


Figura 4. Promedio de células inmunopositivas por cada 8 campos. Localización del número total de células positivas a IL6 en zonas periportales (PP) y pericentrales (PC) de los lobulillos hepáticos de ratas macho controles y tratadas con té sensual a diferentes dosis 0.015 mg/kg (D15), 0.030 mg/kg (D30) y 0.060 mg/kg (D60) por cada 8 campos. (N=24). Diferencias significativas entre grupo control y grupo dosis 30 (* $p < 0.05$). Escalas de fotografías A= 50 μ m y fotografías B=20 μ m. Flechas indican células inmunopositivas.

7.4 TNF- α

El análisis de células TNF- α mostró que el tratamiento con té sensual puede inducir una mayor expresión de dicha citocina en todas las dosis suministradas. Zona periportal ANOVA (ANOVA de 1 vía ****P<0.0001, Tukey; Ctrl-D15 ****P<0.0001; Ctrl-D30 ****P<0.0001; Ctrl-D60 **P< 0.0082) del lobulillo hepático y la zona pericentral (ANOVA de 1 vía ***P<0.0006, Tukey Ctrl-D15 ***P<0.0009; Ctrl-D30 **P<0.0037; Ctrl-D60 **P<0.0062) del lobulillo (figura 5).

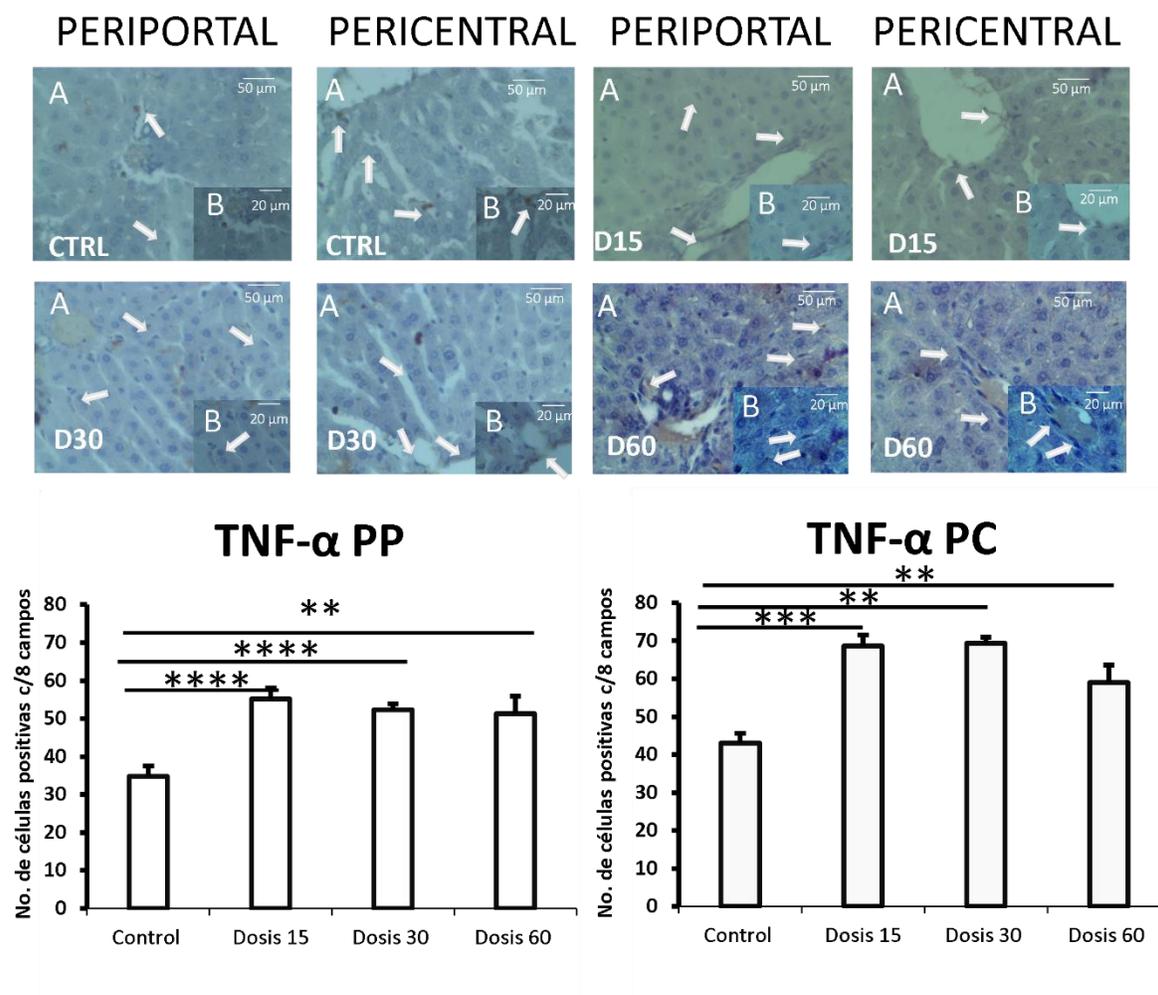


Figura 5. Localización y Promedio del número total de células positivas a TNF en zonas periportales (PP) y pericentrales (PC) de los lobulillos hepáticos de ratas macho controles y tratadas con té sensual a diferentes dosis 0.015 mg/kg (D15), 0.030 mg/kg (D30) y 0.060 mg/kg (D60 por cada 8 campos. (N=24). Diferencias significativas entre grupo control y todos los grupos administrados a diferentes dosis en zonas PP y PC (*p<0.05, **p<0.001 y ***p<0.0001). Escalas de fotografías A= 50 μ m y fotografías B=20 μ m. Flechas indican células inmunopositivas.

7.2 Neutrófilos

El análisis de células CD177+ mostró que las tres dosis de té sensual aumentaron la infiltración tanto en la zona periportal (ANOVA de 1 vía $**P < 0.05$, Tukey; Ctrl-CD15 $***P < 0.0009$, Ctrl-CD30 $**P < 0.0017$, Ctrl-CD60 $**P < 0.0098$) como pericentral (ANOVA de 1 vía $**P < 0.05$, Tukey = Ctrl-CD15 $***P < 0.0119$, Ctrl-CD30 $**P < 0.0405$, Ctrl-CD60 $**P < 0.0019$) del lobulillo hepático (figura 4).

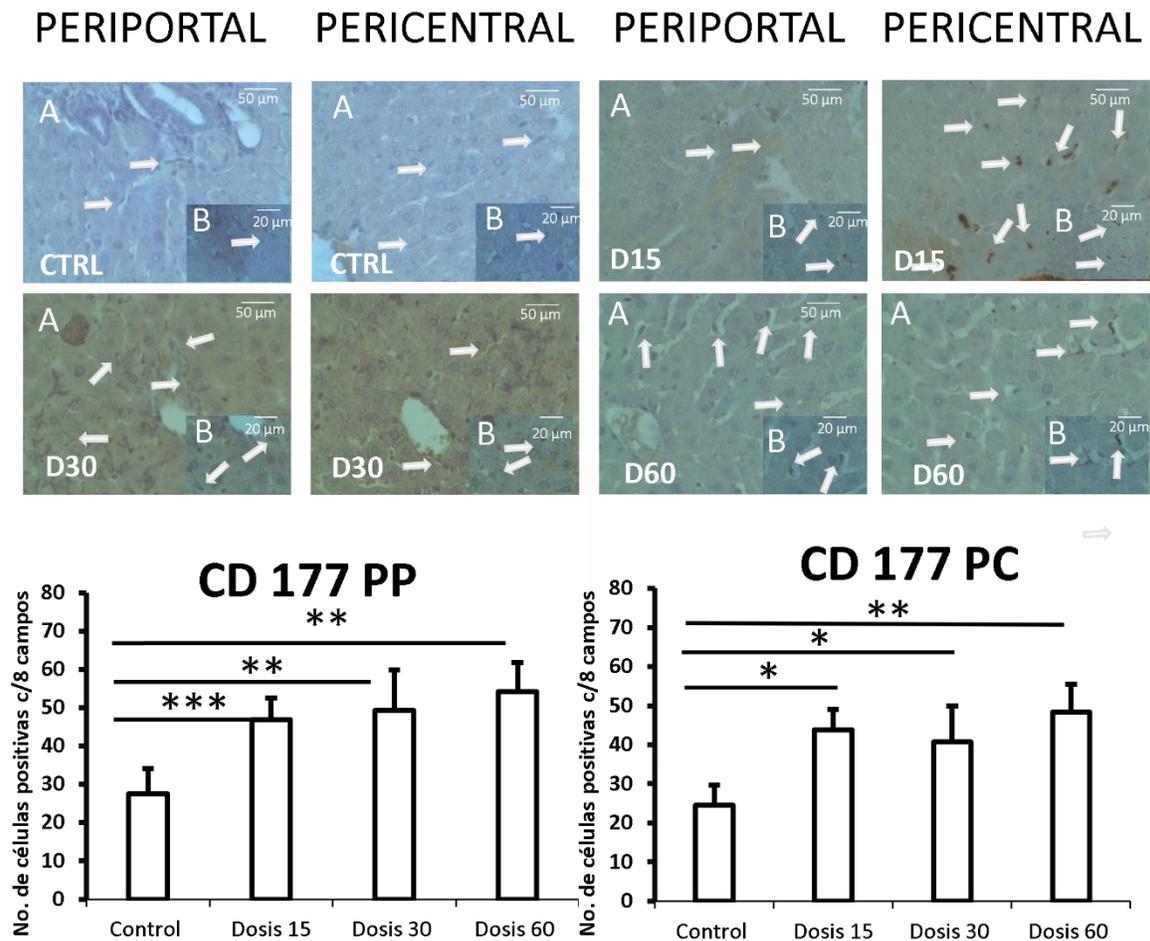


Figura 6. Localización y Promedio del número total de células positivas a CD177 en zonas periportales (PP) y pericentrales (PC) de los lobulillos hepáticos de ratas macho controles y tratadas con té sensual a diferentes dosis 0.015 mg/kg (D15), 0.030 mg/kg (D30) y 0.060 mg/kg (D60) por cada 8 campos. (N=24). Diferencias significativas entre grupo control y todos los grupos administrados a diferentes dosis en zonas PP y PC ($*p < 0.05$, $**p < 0.001$ y $***p < 0.0001$). Escalas de fotografías A= 50 μ m y fotografías B=20 μ m. Flechas indican células inmunopositivas.

8. Discusión

Estudios previos sobre The Jinshenkang Sensual Tea (Té sensual), un suplemento alimenticio de origen natural, evidenciaron que éste es capaz de alterar los niveles de triglicéridos en hígado, hecho que, a su vez podría inducir la aparición de hígado graso no alcohólico, tras hallar hepatocitos en forma de balón, y con ello, generar un proceso inflamatorio con la presencia de células inmunes como macrófagos o neutrófilos, seguido de una liberación de citocinas proinflamatorias (Tzompantzi, 2019).

El hígado es un órgano que posee múltiples funciones dentro del organismo, así como el metabolismo y excreción de agentes xenobióticos, por lo que, es susceptible a un continuo proceso de recambio celular de manera controlada. Una vez que el hepatocito o un colangiocito tienen contacto con una sustancia tóxica, sufren de un daño, genera su apoptosis, iniciando la activación de las células de Kupffer y neutrófilos, mismos que liberan citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α , con el propósito de atraer más células inmunes y así, fagocitar fragmentos de células dañadas (Trefts y cols. 2017). El hígado graso es un padecimiento en el que los hepatocitos comienzan a almacenar ácidos grasos o lípidos dentro de sí, limitando su función, además de promover su apoptosis. Si bien, hay muchos factores que lo promueven, tales como una dieta inadecuada, consumo de alcohol, o el consumo de ciertos fármacos, el hígado graso no presenta signos o síntomas evidentes, por lo que la enfermedad puede ir evolucionando hasta generar una esteatohepatitis y con el tiempo llegar a producir fibrosis o incluso cirrosis. Todo lo anterior, derivado de un proceso inflamatorio sin control, que conlleva a quien lo padece de requerir un trasplante de hígado para sobrevivir (Zhao y cols., 2020).

Por otro lado, los suplementos alimenticios de origen vegetal son productos de libre venta al público y muchos de ellos no poseen un respaldo científico que confirme su eficacia o seguridad de quien los consume. Algunos suplementos contienen múltiples plantas, siendo éstos los menos confiables para su consumo, por su alto número de metabolitos presentes. El té sensual es un suplemento comercializado como un producto con las mismas propiedades que el viagra. Sin embargo, dicho té contiene 15 plantas, aumentando el número de principios activos dentro de éste. Algunas de las plantas que tiene el té sensual tienen antecedentes de

ser hepatotóxicas. Tal es el caso de las plantas de la familia de la *Eugenia* tras su administración aumenta en GGT y ALT, e induce hepatocitos en forma de balón y necrosis hepática (Rasheed y cols., 2009). La *Schisandra chinensis* posee efectos hepatotóxicos, elevando los valores de la enzima aminotransferasa y la infiltración de linfocitos en el tejido hepático (Feng y cols., 2018). *Cnidium monnieri* genera necrosis en tejido hepático y elevación de ALT, AST y ALP (Deng y cols., 2020).

Ahora, hemos confirmado que el tratamiento con té sensual efectivamente induce una mayor infiltración de neutrófilos en los grupos tratados en comparación con el grupo control, porque hay una respuesta inmunológica que se ve reflejada con una mayor cantidad de neutrófilos, los cuales se puede inferir que pudiesen generar la formación de ROS y, a su vez, generar un proceso inflamatorio, además de liberar citocinas proinflamatorias como TNF- α (Figura 7). El TNF- α también se halló aumentado en todas las ratas tratadas con el té sensual, mostrando que tanto en zonas periportales como pericentrales están cursando un proceso inflamatorio, porque hepatocitos de dichas zonas están siendo afectados por algún compuesto hepatotóxico, donde esta citocina está relacionada con el número de neutrófilos activados debido a que dichas células inmunes poseen receptores para captar TNF- α y así aumentar la respuesta inmune. Se ha demostrado que, una vez que el hígado es expuesto a sustancias hepatotóxicas y éstas inducen lesiones graves en dicho órgano, es común que se encuentre una mayor concentración tanto de neutrófilos CD177, así como un aumento en la expresión citocinas como TNF- α debido al daño que están recibiendo los hepatocitos.

La infiltración de macrófagos proinflamatorios CD68+ sólo fue evidente a mayor escala en las zonas periportales del grupo tratado con dosis media, esto nos hace suponer que dicha zona es la más afectada por metabolitos hepatotóxicos del Té sensual, lo que induce mayor proliferación de dichas células inmunes en esa región periportal, misma que está rodeada por hepatocitos que llevan a cabo la síntesis de triglicéridos, además de ser la zona donde la sangre es irrigada hacia el área pericentral, induciendo que la periferia de los lobulillos hepáticos sean los más susceptibles para almacenar lípidos o ácidos grasos que, modifican la morfología de los hepatocitos y promoviendo su posterior apoptosis, además de iniciar un proceso inflamatorio y promoviendo la proliferación de células inmunes. Por su parte, la IL-6 secretada por macrófagos, monocitos y linfocitos T y B mostró cambios significativos también en las zonas periportal en el grupo tratado con dosis media, lo que nos

indica que también hay una respuesta inmunológica en el hígado tras el consumo del té (figura 7). Este té contiene algunos principios activos con efecto hepatotóxico. En respuesta a la inflamación, se limpian los hepatocitos dañados generándose una mayor proliferación celular para sustituir las células dañadas. Los efectos del té sensual parecen ser más evidentes en las zonas pericentrales debido a que hay un aumento de CD177 e IL-6 que no se observa en la zona periportal. Por lo que es probable que hepatocitos cercanos a dicha zona comiencen a diferenciarse para realizar las actividades de la zona dañada, además de que también exista una división celular para suplir zonas dañadas (Chen y cols., 2020).

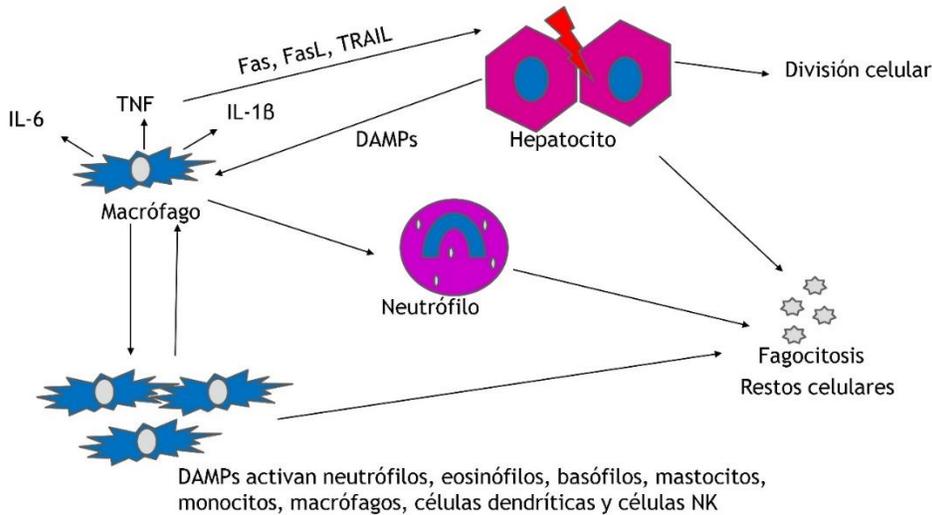
Algunas de las plantas presentes en el té sensual han sido relacionadas con la aparición de hígado graso, tal es el caso de *Eugenia spp*, que, luego de investigaciones se determinó que su consumo promueve la acumulación de lípidos en hepatocitos y alterando su morfología (hepatocitos en forma de balón), por otro lado, el consumo de antocianinas polimerizadas en grandes cantidades, inducen dislipidemias y esteatosis. Otro metabolito relacionado con el hígado graso es el Schisandrin B, debido a que éste puede aumentar los niveles de lípidos en el organismo, hecho que alterará el metabolismo de éstos en los hepatocitos e inducirían la acumulación de ácidos grasos libres en éstos (Leong & Ko, 2016).

Dentro de los compuestos ya identificados que pudieran causar esta hepatotoxicidad son los ginsenósidos presentes en el Ginseng, debido a que se les ha relacionado con una deficiencia mitocondrial (Hasegawa y cols., 1994). Plantas de la familia *Eugenia* (jambolana) aumentan significativamente los valores de ALT, hecho que nos hace suponer es derivado de un daño hacia los hepatocitos (Rasheed y cols. 2009). Las cumarinas presentes en *Morinda officinalis*, *Astragalus membranaceus*, etc., pueden afectar a las enzimas P450, promoviendo la permanencia de fármacos o principios dentro de los hepatocitos más tiempo del requerido, generando toxicidad dentro de las células, por otro lado, la cumarina es un precursor del acenocumarol mismo que tiene efectos anticoagulantes, por lo que el consumo continuo de éste podría generar problemas en la cascada de coagulación (Abraham y cols. 2010).

La citotoxicidad por dicho té podría ser el resultado de una “Sobrecarga” hacia los hepatocitos para poder metabolizar y eliminar todos los metabolitos que pueda contener dicho té. Todo lo anterior puede generar múltiples consecuencias sobre los hepatocitos, por ejemplo, promover la aparición de alteraciones en la membrana de éstos, afectando su

viabilidad, aparición de una mayor cantidad de especies reactivas al oxígeno que comprometen a las mitocondrias y, a su vez, generando la muerte de estas células (MacHado & Diehl, 2016). Ahora bien, todo efecto nocivo sobre los hepatocitos se puede traducir en una respuesta inmune activada, que puede propiciar un mayor daño al tejido hepático y así lesionar el hígado y que dichos daños aumenten con el paso del tiempo hasta llegar a un carcinoma hepatocelular. Si bien, la herbolaria y los conocimientos medicinales de las plantas han sido transmitidos a través de las generaciones, éstos se vieron afectados tras el desarrollo de la farmacéutica que, otorgó a la humanidad fármacos con un respaldo científico, donde antes de su venta al público, se investigó si eran apropiados e inocuos para el consumo humano. El uso o consumo de remedios herbolarios o suplementos alimenticios ha ido en aumento en los últimos años, sin embargo, éstos carecen de un sustento científico en el que se determine el número de compuestos que posee el suplemento, su dosificación o cuáles son sus efectos secundarios. También se tiene la creencia de que la combinación de muchas plantas puede potenciar los efectos de éstas, desconociendo si la mezcla de varios compuestos pudiese suponer un riesgo para quien la consuma.

DAÑO HEPÁTICO INICIAL



DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO

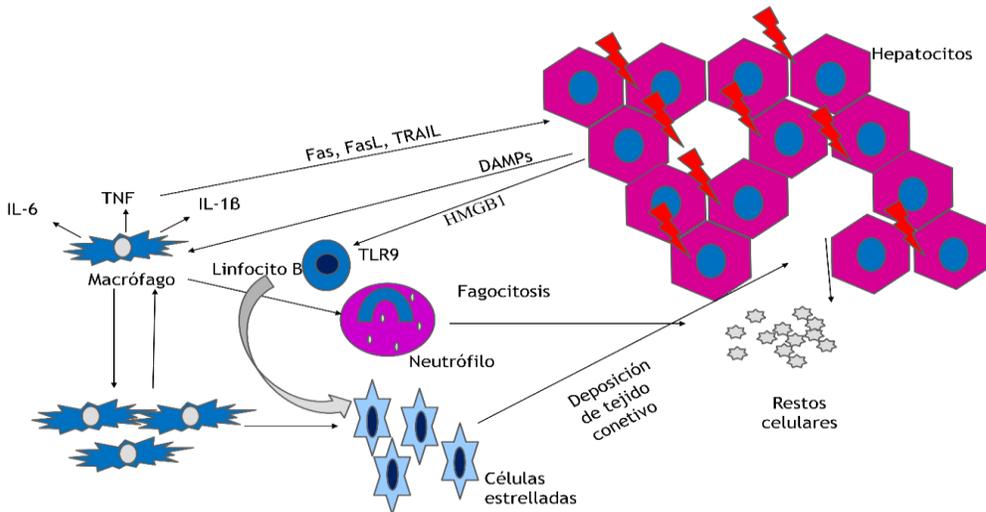


Figura 7. Representación del daño a hepatocitos en una etapa inicial (**Superior**) y en etapa crónica (**inferior**). Tras la acumulación de lípidos se inicia una señalización celular marcada por la activación de macrófagos que liberan citocinas y posteriormente inducen a una activación de neutrófilos. El consumo habitual de agentes xenobióticos (té sensual) promueve hígado graso, generando necrosis y la actividad del sistema inmune se ve superado por el tejido dañado, por lo que se activan las células estrelladas, mismas que depositan tejido conectivo en zonas dañadas del hígado, iniciando fibrosis en hígado.

9. Conclusión

The Jinsenkang Sensual Tea posee efectos hepatotóxicos:

- Promueve una respuesta inmune marcada de macrófagos CD68 (dosis estándar) en zonas periportales en comparación con ratas control.
- Induce una mayor infiltración de neutrófilos CD177 (dosis baja, estándar y alta) tanto en zonas periportales como pericentrales, evidenciando que, el hígado se encuentra en un estado inflamatorio donde la primera línea de defensa ante el hígado graso (macrófagos) fue sustituida por neutrófilos.
- Genera una mayor liberación de citocinas como IL-6 (dosis estándar) en zonas periportales debido a que esta zona es la más afectada, por lo que, dichas citocinas tienen la función de atraer más células inmunes, en ratas que consumieron una dosis estándar.
- Hay una mayor secreción de TNF- α en zona periportal (dosis estándar, baja y alta) y zona pericentral (dosis estándar, baja y alta), lo que muestra que, gran parte del lobulillo hepático fue dañado y por ende hay una mayor secreción de dichas citocinas para atraer más células inmunes promoviendo un proceso inflamatorio.
- El consumo habitual del té puede inducir un proceso inflamatorio crónico que pueda traer consecuencias graves para quien lo consuma. Por lo que mi hipótesis planteada es aceptada, debido a que se observó una mayor infiltración y expresión de macrófagos CD68 e IL-6 en dosis media, por otro lado, también se vio un aumento de neutrófilos CD177 y TNF- α en todos los grupos tratados con té sensual.

10. Perspectivas

- Debido a que no hay información sobre cuál es su Dosis Letal o Dosis Letal 50, sería prudente determinar los valores de cada una de éstas, para así tener información toxicológica del té estudiado.
- Se debe investigar a partir de qué ingesta o dosis exacta, el hígado comienza a verse afectado y determinar si el daño causado es reversible o no.
- Debido a que el té sensual promueve el hígado graso, se debe conocer el número de ingestas o el tiempo que se requiere, para que, el proceso inflamatorio en el tejido hepático pasa a una etapa crónica.
- Se espera conocer cuáles son los efectos secundarios en otros tejidos tras un consumo continuo de dicho té.

11. Referencias

1. Abraham, K., Wöhrlin, F., Lindtner, O., Heinemeyer, G., & Lampen, A. (2010). Toxicology and risk assessment of coumarin: Focus on human data. In *Molecular Nutrition and Food Research* (Vol. 54, Issue 2). <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900281>
2. Almazroo, O. A., Miah, M. K., & Venkataramanan, R. (2017). Drug Metabolism in the Liver. In *Clinics in Liver Disease* (Vol. 21, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001>
3. Banales, J. M., Huebert, R. C., Karlsen, T., Strazzabosco, M., LaRusso, N. F., & Gores, G. J. (2019). Cholangiocyte pathobiology. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 16, Issue 5). <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0125-y>
4. Batiha, G. E. S., Alkazmi, L. M., Wasef, L. G., Beshbishy, A. M., Nadwa, E. H., & Rashwan, E. K. (2020). *Syzygium aromaticum* L. (myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities. In *Biomolecules* (Vol. 10, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/biom10020202>
5. Batiha, G. E. S., Alkazmi, L. M., Wasef, L. G., Beshbishy, A. M., Nadwa, E. H., & Rashwan, E. K. (2020). *Syzygium aromaticum* L. (myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities. In *Biomolecules* (Vol. 10, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/biom10020202>
6. Brenner, C., Galluzzi, L., Kepp, O., & Kroemer, G. (2013). Decoding cell death signals in liver inflammation. In *Journal of Hepatology* (Vol. 59, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.033>
7. Cao, P., Sun, J., Sullivan, M. A., Huang, X., Wang, H., Zhang, Y., Wang, N., & Wang, K. (2018). *Angelica sinensis* polysaccharide protects against acetaminophen-induced acute liver injury and cell death by suppressing oxidative stress and hepatic apoptosis in vivo and in vitro. *International Journal*

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.139>

8. Chen, F., Jimenez, R. J., Sharma, K., Luu, H. Y., Hsu, B. Y., Ravindranathan, A., Stohr, B. A., & Willenbring, H. (2020). Broad Distribution of Hepatocyte Proliferation in Liver Homeostasis and Regeneration. *Cell Stem Cell*, 26(1). <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.11.001>
9. Chiang, J. Y. L., & Ferrell, J. M. (2018). Bile acid metabolism in liver pathobiology. In *Gene Expression* (Vol. 18, Issue 2). <https://doi.org/10.3727/105221618X15156018385515>
10. Crowe, S. M., & Streetman, D. S. (2004). Vardenafil Treatment for Erectile Dysfunction. In *Annals of Pharmacotherapy* (Vol. 38, Issue 1). <https://doi.org/10.1345/aph.1D019>
11. Damavandi, N., & Zeinali, S. (2021). Association of xenobiotic-metabolizing enzymes (GSTM1 and GSTT 1), and pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) genetic polymorphisms with non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular Biology Reports*, 48(2). <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06142-1>
12. Dash, A., Figler, R. A., Sanyal, A. J., & Wamhoff, B. R. (2017). Drug-induced steatohepatitis. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 13, Issue 2). <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1246534>
13. Dean, R. C., & Lue, T. F. (2005). Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. In *Urologic Clinics of North America* (Vol. 32, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2005.08.007>
14. Deng, M., Xie, L., Zhong, L., Liao, Y., Liu, L., & Li, X. (2020). Imperatorin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics. In *European Journal of Pharmacology* (Vol. 879). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173124>
15. Dentin, R., Girard, J., & Postic, C. (2005). Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): Two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie*, 87(1 SPEC. ISS.). <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.11.008>

16. Donnapee, S., Li, J., Yang, X., Ge, A. H., Donkor, P. O., Gao, X. M., & Chang, Y. X. (2014b). *Cuscuta chinensis* Lam.: A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional herbal medicine. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 157). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.032>
17. Efferth, T., & Kaina, B. (2011). Toxicities by Herbal Medicines with Emphasis to Traditional Chinese Medicine. *Current Drug Metabolism*, 12(10). <https://doi.org/10.2174/138920011798062328>
18. Feng, S., Qiu, B., Zou, L., Liu, K., Xu, X., & Zhu, H. (2018b). Schisandrin B elicits the Keap1-Nrf2 defense system via carbene reactive metabolite which is less harmful to mice liver. *Drug Design, Development and Therapy*, 12. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S176561>
19. Filali-Mouncef, Y., Hunter, C., Roccio, F., Zagkou, S., Dupont, N., Primard, C., Proikas-Cezanne, T., & Reggiori, F. (2022). The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease. In *Autophagy* (Vol. 18, Issue 1). <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1895658>
20. Fu, J., Wang, Z., Huang, L., Zheng, S., Wang, D., Chen, S., Zhang, H., & Yang, S. (2014). Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi). In *Phytotherapy Research* (Vol. 28, Issue 9). <https://doi.org/10.1002/ptr.5188>
21. Gomez-Lechon, M. J., Lahoz, A., Gombau, L., Castell, J. V., & Donato, M. T. (2010). In Vitro Evaluation of Potential Hepatotoxicity Induced by Drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 16(17). <https://doi.org/10.2174/138161210791208910>
22. Guo, X., Chen, Y., Li, Q., Yang, X., Zhao, G., Peng, Y., & Zheng, J. (2019). Studies on hepatotoxicity and toxicokinetics of colchicine. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 33(9). <https://doi.org/10.1002/jbt.22366>

23. Han, H. S., Kang, G., Kim, J. S., Choi, B. H., & Koo, S. H. (2016). Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. In *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 48, Issue 3). <https://doi.org/10.1038/emm.2015.122>
24. Hasegawa, H., Matsumiya, S., Murakami, C., Kurokawa, T., Kasai, R., Ishibashi, S., & Yamasaki, K. (1994). Interactions of ginseng extract, ginseng separated fractions, and some triterpenoid saponins with glucose transporters in sheep erythrocytes. *Planta Medica*, *60*(2). <https://doi.org/10.1055/s-2006-959440>
25. He, X., Wang, J., Li, M., Hao, D., Yang, Y., Zhang, C., He, R., & Tao, R. (2014). *Eucommia ulmoides* Oliv.: Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 151, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.023>
26. Herbst, D. A., & Reddy, K. R. (2012). Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Clinical Liver Disease*, *1*(6), 180–182. <https://doi.org/10.1002/cld.111>
27. Holbrook, J., Lara-Reyna, S., Jarosz-Griffiths, H., & McDermott, M. (2019). Tumour necrosis factor signalling in health and disease. In *F1000Research* (Vol. 8). <https://doi.org/10.12688/f1000research.17023.1>
28. Huang, J., Zhang, Y., Dong, L., Gao, Q., Yin, L., Quan, H., Chen, R., Fu, X., & Lin, D. (2018). Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 213). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.11.010>
29. Imam, M. Z., Nahar, N., Akter, S., & Rana, M. S. (2012). Antinociceptive activity of methanol extract of flowers of *Impatiens balsamina*. *Journal of Ethnopharmacology*, *142*(3). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.06.004>
30. Keitel, V., vom Dahl, S., & Häussinger, D. (2020). Secondary causes of fatty liver disease - An update on pathogenesis, diagnosis and treatment strategies. In *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (Vol. 145, Issue 3). <https://doi.org/10.1055/a-0965-9648>

31. Kim, C. S., Bae, M., Oh, J., Subedi, L., Suh, W. S., Choi, S. Z., Son, M. W., Kim, S. Y., Choi, S. U., Oh, D. C., & Lee, K. R. (2017). Anti-Neurodegenerative Biflavonoid Glycosides from *Impatiens balsamina*. *Journal of Natural Products*, *80*(2). <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00981>
32. Lakner, A. M., Steuerwald, N. M., Walling, T. L., Ghosh, S., Li, T., Mckillop, I. H., Russo, M. W., Bonkovsky, H. L., & Schrum, L. W. (2012). Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology*, *56*(1). <https://doi.org/10.1002/hep.25613>
33. Leong, P. K., & Ko, K. M. (2016). Schisandrin B: A Double-Edged Sword in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2016). <https://doi.org/10.1155/2016/6171658>
34. Li, F. S., & Weng, J. K. (2017). Demystifying traditional herbal medicine with modern approaches. In *Nature Plants* (Vol. 3). <https://doi.org/10.1038/nplants.2017.109>
35. Li, H. Y., Gan, R. Y., Shang, A., Mao, Q. Q., Sun, Q. C., Wu, D. T., Geng, F., He, X. Q., & Li, H. Bin. (2021). Plant-Based Foods and Their Bioactive Compounds on Fatty Liver Disease: Effects, Mechanisms, and Clinical Application. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2021). <https://doi.org/10.1155/2021/6621644>
36. Li, X., Qu, L., Dong, Y., Han, L., Liu, E., Fang, S., Zhang, Y., & Wang, T. (2014). A review of recent research progress on the *Astragalus* genus. In *Molecules* (Vol. 19, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/molecules191118850>
37. Liu, R., Li, X., Huang, N., Fan, M., & Sun, R. (2020). Toxicity of traditional Chinese medicine herbal and mineral products. In *Advances in Pharmacology* (Vol. 87). <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.08.001>
38. Liu, W., Kulkarni, K., & Hu, M. (2013). Gender-dependent differences in uridine 5'-diphospho- glucuronosyltransferase have implications in metabolism and clearance of xenobiotics. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 9, Issue 12). <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.829040>

39. MacHado, M. V., & Diehl, A. M. (2016). Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, *150*(8).
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.066>
40. Magee, N., Zou, A., & Zhang, Y. (2016). Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: Interactions between Liver Parenchymal and Nonparenchymal Cells. In *BioMed Research International* (Vol. 2016).
<https://doi.org/10.1155/2016/5170402>
41. McCabe, M. P., Sharlip, I. D., Atalla, E., Balon, R., Fisher, A. D., Laumann, E., Lee, S. W., Lewis, R., & Segraves, R. T. (2016). Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *Journal of Sexual Medicine*, *13*(2).
<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019>
42. Michalopoulos, G. K., & Bhushan, B. (2021). Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 1).
<https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4>
43. Mihm, S. (2018). Danger-associated molecular patterns (DAMPs): Molecular triggers for sterile inflammation in the liver. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/ijms19103104>
44. Murray, K. F., Hadzic, N., Wirth, S., Bassett, M., & Kelly, D. (2008). Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. In *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (Vol. 47, Issue 4).
<https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181709464>
45. Pantano, F., Tittarelli, R., Mannocchi, G., Zaami, S., Ricci, S., Giorgetti, R., Terranova, D., Busardò, F. P., & Marinelli, E. (2016). Hepatotoxicity induced by “the 3Ks”: Kava, kratom and khat. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 17, Issue 4). <https://doi.org/10.3390/ijms17040580>

46. Peak, T. C., Yafi, F. A., Sangkum, P., & Hellstrom, W. J. (2015). Emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction. In *Expert Opinion on Emerging Drugs* (Vol. 20, Issue 2). <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.1021682>
47. Racanelli, V., & Rehermann, B. (2006). The liver as an immunological organ. In *Hepatology* (Vol. 43, Issue 2 SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1002/hep.21060>
48. Rasheed, S., Tahir, M., Sami, W., & Munir, B. (2009). Histological effects of *Eugenia jambolana* seed extract on liver of adult albino rats. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 21(1).
49. Robinson, M. W., Harmon, C., & O'Farrelly, C. (2016). Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. In *Cellular and Molecular Immunology* (Vol. 13, Issue 3). <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3>
50. Rodríguez Villanueva, J., & Rodríguez Villanueva, L. (2017). Experimental and Clinical Pharmacology of *Ziziphus jujuba* Mills. In *Phytotherapy Research* (Vol. 31, Issue 3). <https://doi.org/10.1002/ptr.5759>
51. Sato, K., Hall, C., Glaser, S., Francis, H., Meng, F., & Alpini, G. (2016). Pathogenesis of Kupffer Cells in Cholestatic Liver Injury. In *American Journal of Pathology* (Vol. 186, Issue 9). <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.003>
52. Sayiner, M., Lam, B., Golabi, P., & Younossi, Z. M. (2018). Advances and challenges in the management of advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. In *Therapeutic Advances in Gastroenterology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.1177/1756284818811508>
53. Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2016). IL-6 pathway in the liver: From pathophysiology to therapy. In *Journal of Hepatology* (Vol. 64, Issue 6). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>
54. Schwabe, R. F., & Brenner, D. A. (2006). Mechanisms of liver injury. I. TNF- α -induced liver injury: Role of IKK, JNK, and ROS pathways. In *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* (Vol. 290, Issue 4). <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00422.2005>

55. Seeff, L. B. (2007). Herbal Hepatotoxicity. In *Clinics in Liver Disease* (Vol. 11, Issue 3, pp. 577–596). <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.06.005>
56. Sheka, A. C., Adeyi, O., Thompson, J., Hameed, B., Crawford, P. A., & Ikramuddin, S. (2020). Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 12). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>
57. Shen, P., Guo, B. L., Gong, Y., Hong, D. Y. Q., Hong, Y., & Yong, E. L. (2007). Taxonomic, genetic, chemical and estrogenic characteristics of *Epimedium* species. *Phytochemistry*, 68(10). <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.03.001>
58. Shoji, N., Umeyama, A., Yoshikawa, K., Nagai, M., & Arihara, S. (1994). Baccharane glycosides from seeds of *Impatiens balsamina*. *Phytochemistry*, 37(5). [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)90428-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)90428-X)
59. Smith, A., Baumgartner, K., & Bositis, C. (2019). Cirrhosis: Diagnosis and management. *American Family Physician*, 100(12).
60. Song, X., & Hu, S. (2009). Adjuvant activities of saponins from traditional Chinese medicinal herbs. In *Vaccine* (Vol. 27, Issue 36). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.033>
61. Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2015). Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: From systems biology to the personalized medicine. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 21, Issue 3). <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.711>
62. Sun, Y., Yang, A. W. H., & Lenon, G. B. (2020). Phytochemistry, ethnopharmacology, pharmacokinetics and toxicology of *Cnidium monnieri* (L.) cusson. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/ijms21031006>
63. Tacke, F., & Zimmermann, H. W. (2014). Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. In *Journal of Hepatology* (Vol. 60, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.025>

64. Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
65. Tian, M., Li, K., Liu, R., Du, J., Zou, D., & Ma, Y. (2021). Angelica polysaccharide attenuates LPS-induced inflammation response of primary dairy cow claw dermal cells via NF- κ B and MAPK signaling pathways. *BMC Veterinary Research*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02952-4>
66. Tornio, A., & Backman, J. T. (2018). Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. In *Advances in Pharmacology* (Vol. 83). <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>
67. Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Current Biology*, 27(21), R1147–R1151. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2017.09.019>
68. Treyer, A., & Müsch, A. (2013). Hepatocyte polarity. *Comprehensive Physiology*, 3(1). <https://doi.org/10.1002/cphy.c120009>
69. Wandrer, F., Liebig, S., Marhenke, S., Vogel, A., John, K., Manns, M. P., Teufel, A., Itzel, T., Longerich, T., Maier, O., Fischer, R., Kontermann, R. E., Pfizenmaier, K., Schulze-Osthoff, K., & Bantel, H. (2020). TNF-Receptor-1 inhibition reduces liver steatosis, hepatocellular injury and fibrosis in NAFLD mice. *Cell Death and Disease*, 11(3). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2411-6>
70. Wang, H., Mehal, W., Nagy, L. E., & Rotman, Y. (2021). Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. In *Cellular and Molecular Immunology* (Vol. 18, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00579-3>
71. Wang, T., Zhang, X., & Xie, W. (2012b). Cistanche deserticola Y. C. Ma, “desert Ginseng”: A review. In *American Journal of Chinese Medicine* (Vol. 40, Issue 6). <https://doi.org/10.1142/S0192415X12500838>
72. Wei, W. L., Zeng, R., Gu, C. M., Qu, Y., & Huang, L. F. (2016). Angelica sinensis in China-A review of botanical profile, ethnopharmacology, phytochemistry

- and chemical analysis. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 190, pp. 116–141). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.023>
73. Xu, R., Huang, H., Zhang, Z., & Wang, F. S. (2014). The role of neutrophils in the development of liver diseases. In *Cellular and Molecular Immunology* (Vol. 11, Issue 3). <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.2>
74. Yang, K., Qiu, J., Huang, Z., Yu, Z., Wang, W., Hu, H., & You, Y. (2022). A comprehensive review of ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and pharmacokinetics of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. and *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 284). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114759>
75. Zhang, C., Fan, L., Fan, S., Wang, J., Luo, T., Tang, Y., Chen, Z., & Yu, L. (2019). *Cinnamomum cassia* Presl: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *Molecules*, 24(19). <https://doi.org/10.3390/molecules24193473>
76. Zhang, J. hua, Xin, H. liang, Xu, Y. ming, Shen, Y., He, Y. Q., Hsien-Yeh, Lin, B., Song, H. tao, Juan-Liu, Yang, H. yue, Qin, L. ping, Zhang, Q. yan, & Du, J. (2018). *Morinda officinalis* How. – A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 213). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.028>
77. Zhao, B., Lv, C., & Lu, J. (2019b). Natural occurring polysaccharides from *Panax ginseng* C. A. Meyer: A review of isolation, structures, and bioactivities. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 133). <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.229>
78. Zhao, Z., Zhong, L., Li, P., He, K., Qiu, C., Zhao, L., & Gong, J. (2020). Cholesterol impairs hepatocyte lysosomal function causing M1 polarization of macrophages via exosomal miR-122-5p. *Experimental Cell Research*, 387(1). <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111738>

79. Zoller, H., & Tilg, H. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(8).
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.010>