

Efecto hepatoprotector de la especie medicinal *Rosmarinus officinalis* (Romero)

*Hepatoprotective effect of the medicinal plant *Rosmarinus officinalis* (Rosemary)*

Alicia Georgina Siordia-Reyes ¹, María Adelina Jiménez-Arellanes ² *.

RESUMEN

Rosmarinus officinalis (romero) es una especie que se distribuye en territorio mexicano. Es empleada como condimento, ornamental y de amplio uso medicinal. En la medicina tradicional es usada para infecciones vaginales, problemas cardíacos, cicatrización de heridas, en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, como antiaterogénico, neuro y hepatoprotector.

Esta especie biosintetiza compuestos como ácido betulínico, ácido rosmarínico, ácido carnósico, carnosol, rosmanol, ácido micromérico, ácido cafeico, ácido oleanólico y ácido ursólico, borneol, verbenona, α y β -amirina, fitol y diversos compuestos fenólicos como flavonoides (luteolina, genkwanina, campferol y otros), a los que se atribuye su actividad antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena y antimicrobiana. A pesar de ser muy empleada en la medicina tradicional con importante efecto antioxidante y antiinflamatorio, son pocos los trabajos que exploran su efecto hepatoprotector (HPP). El objetivo de esta revisión fue recopilar la evidencia científica disponible sobre el efecto protector de extractos de *R. officinalis* frente al daño inducido con diversos agentes hepatotóxicos en modelos *in vivo*.

A la fecha, solo diez artículos describen el efecto HPP de extractos polares contra el daño inducido con tetracloruro de carbono, tioacetamida, creosato, ciclofosfamida y acetato de plomo.

Palabras Clave: Hepatoprotección, *Rosmarinus officinalis*, Extractos polares, Efecto hepatoprotector.

ABSTRACT

Rosmarinus officinalis (rosemary) is distributed throughout the Mexican territory. It is used as a condiment, ornamental and for a wide medicinal use. In traditional medicine, it is used to treat digestive tract and respiratory tract ailments, vaginal infections, for heart problems, wound healing, against diabetes mellitus TII, obesity, antiatherogenic and neuroprotective, and to promote liver function and the production of bile.

This species biosynthesizes several compounds such as betulinic acid, rosmarinic acid, carnosic acid, carnosol, rosmanol, micromeric acid, caffeic acid, oleanolic acid and ursolic acid, borneol, verbenone, α and β -amirin, phytol and various phenolic compounds such as flavonoids (luteolin, genkwanina, campferol and others), which show antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and antimicrobial activities. Despite being widely used in traditional medicine with an important antioxidant and anti-inflammatory effect, few studies have explored its hepatoprotective (HPP) effect. The objective of this review was to collect the existing information on the HPP effect of *R. officinalis* extracts against damage induced with some hepatotoxic agents.

Nowadays, only ten papers describe the HPP effect of *R. officinalis* (polar extracts) against damage induced with carbon tetrachloride, thioacetamide, creosate, cyclophosphamide, azathioprine and lead acetate.

Keywords: Hepatoprotection, *Rosmarinus officinalis*, Polar extracts, Hepatoprotective activity.

1. Anatomía Patológica, UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.
2. Unidad de Investigación Médica en Farmacología, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

* Autor de Correspondencia: adelinajimo8@prodigy.net.mx

INTRODUCCIÓN

Rosmarinus officinalis (romero) es una especie de la familia Lamiaceae; sus hojas son correasas, opuestas, fuertemente recurvadas con una nervadura prominente (Figura 1). Las hojas miden de 1.0-2.5 cm de largo y 4 cm de ancho, estas son comúnmente empleadas como condimento. Es una planta medicinal de amplio uso a nivel mundial por su importante actividad antioxidante y contenido fenólico¹⁻³.

Esta especie se distribuye en todo el territorio mexicano, principalmente en la zona centro del país. Es empleada como ornamental y como condimento; además, es muy utilizada en la medicina tradicional para tratar malestares del aparato digestivo (dolor de estómago, diarrea, gastritis y colitis), para cólicos menstruales, infecciones vaginales, padecimientos de vías respiratorias (catarros, tos, bronquitis y tosferina); en casos de várices, hemorroides, problemas cardíacos, agotamiento, cicatrización de heridas, mareos y contra parásitos intestinales. También se emplea para mejorar la salud en caso de enfermedades como Alzheimer, cáncer, enfermedades cardiovasculares, así como para tratar la diabetes mellitus tipo 2, como antiaterogénico, neuro- y hepatoprotector^{1,4,7}.

El romero es una fuente importante de sustancias con actividad antioxidante, antiinflamatoria, hepatoprotectora, analgésica, antitrombótica, antidiabética, diurética, antimicrobiana y anticancerígena^{2,8-10}, por lo que se han realizado numerosas investigaciones sobre la composición química de diferentes extractos de *R. officinalis*, siendo diterpenos, triterpenos y compuestos fenólicos los más importantes. En extractos polares de las partes aéreas se han aislado el ácido betulínico, ácido rosmarínico, ácido carnósico, carnosol o rosmanol, ácido micromérico, ácido cafeico, ácido oleanólico y ácido ursólico, borneol, verbenona, α y β -amirina, fitol y diversos compuestos fenólicos de los cuales una buena parte son flavonoides (luteolina, genkwanina, cirsimarina, campferol y otros). Aproximadamente, el 90% de la actividad antioxidante total de *R. officinalis* se debe al carnosol, ácido carnósico, flavonoides y ácido rosmarínico, los cuales inhiben la producción de óxido nítrico y protegen neuronas dopaminérgicas. El aceite esencial de romero es prescrito como analgésico (para dolor muscular, reumático y traumático), como antimicrobiano, es activo contra hongos, bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, además de ser citotóxico^{1,3,5,11-18}. Algunos reportes indican que el carnosol es un compuesto anti-inflamatorio y es activo contra la metástasis de melanocitos malignos. También el carnosol presente en el extracto EtOH de *R. officinalis* reduce el peso corporal y niveles de lípidos en plasma en varios modelos murinos con dieta alta en grasas u obesidad genética. En ratas hembras Zucker Obesas (fa/fa) y delgadas (fa/+), el extracto EtOH al 96% enriquecido con ácido carnósico administrado durante 64 días redujo la ganancia de peso en ambas cepas, siendo esta ganancia de peso menor comparado con sus respectivos controles. También el consumo de alimento en ambas cepas (obesas y delgadas) fue similar a sus respectivos controles y en-



Figura 1. *Rosmarinus officinalis* (fotografía de dominio público).

tre ambos grupos. El extracto redujo los niveles de triglicérido y colesterol total en ratas obesas y esta reducción fue menor en las ratas delgadas. Las ratas obesas tratadas con extracto desarrollaron hiperlipidemia debido a que esta cepa tiene alterada la función del receptor de leptina, en cambio las ratas delgadas no sufrieron alteración, mientras que el nivel de lípidos en suero se redujo más en ratas delgadas que en las obesas al ser administradas con el extracto. Por último, observaron una disminución de la actividad de lipasa en el estómago de los ratos Zucker obesas y delgadas; y en ratas obesas también se observó baja actividad de esta enzima en duodeno e intestino delgado al ser tratadas con el extracto, y en el hígado se encontró que la actividad de esta enzima se elevó tanto en ratas delgadas y obesas que consumieron el extracto EtOH de *R. officinalis*^{6,7}. El efecto observado en este modelo se debe a la inhibición de la lipasa gástrica y además, reduce la absorción de grasas.

El objetivo de esta revisión fue recopilar la información que existe sobre efecto hepatoprotector (HPP) *in vivo* de la especie medicinal *R. officinalis* ante daño inducido con diversos agentes hepatotóxicos.

Por otro lado, cabe señalar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que alrededor de 720,000 muertes se deben a cirrosis hepática, mientras que 470,000 muertes son causadas por cáncer hepatocelular. También se describe que la cirrosis hepática es la cuarta causa de enfermedades crónicas de la vejez y el cáncer de hígado ocupa el lugar 21, aunado a que las enfermedades hepáticas son la primera causa de mortalidad prematura y es

una de las 10 causas de morbi y mortalidad. Las enfermedades hepáticas se deben a diversos factores como a la ingesta de alcohol, hepatitis B y C, la obesidad y al consumo de diversos medicamentos¹⁹.

METODOLOGÍA

Se desarrolló una búsqueda sobre el efecto HPP *in vivo* de la especie medicinal *R. officinalis*. Para esta revisión, se realizó la consulta de diversos portales científicos: Science Direct, PubMed, Worldwidescience y Springer, en el periodo de búsqueda comprendió del 2000 al 2019. Las palabras empleadas en la búsqueda fueron: *Rosmarinus officinalis*, hepatoprotector effect/activity, protective effect/activity y la combinación de estos. Los manuscritos fueron obtenidos, archivados y analizados para obtener la información requerida.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se encontraron e incluyeron un total de 10 artículos que cumplieron con los criterios de búsqueda anteriormente mencionados.

Efecto HPP en modelos *in vivo* de extractos polares de *R. officinalis*

Ramadan KS, et al. en 2013 reportaron el efecto del extracto acuoso de hojas de *R. officinalis* (200 mg/kg) en la homeostasis de glucosa y la función hepática en ratas diabéticas (inducidas con estreptozotocina [STZ] a 45 mg/kg intraperitoneal -i.p.-) con pre y post- administración de STZ. Al analizar los niveles de las enzimas en suero (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y fosfatasa alcalina [ALP]), albúmina y proteínas totales, en el grupo con diabetes se observó incremento en los niveles de ALT, AST y ALP y disminución en proteínas totales y albúmina; en cambio, los grupos tratados con el extracto acuoso de *R. officinalis* mostraron disminución significativa de los niveles de enzimas y aumento en los valores de proteínas totales y albúmina; al mismo tiempo, provocó la disminución de los niveles de glucosa en sangre²⁰.

Un estudio realizado en ratas Wistar macho con daño hepático provocado con creosoto de alquitrán de hulla (200 mg/4 ml aceite de oliva/kg de peso por 3 días), las cuales fueron co-administrados con el extracto acuoso de *R. officinalis* (10 ml/kg) durante 21 días. Posterior al tratamiento, se midieron los siguientes parámetros: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (thiobarbituric acid-reactive substances, TBARS), glutatión reducido (GSH), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR), superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión S-transferasa (GST), ALT, AST, ALP, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales en hígado. El creosoto es una mezcla compleja que provoca incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO's) e induce peroxidación de lípidos (LPO) en el hígado de las ratas, y como consecuencia, existe una reducción de enzimas antioxidantes; así mismo provoca alteraciones sobre la actividad de AST, ALT, ALP y LDH. Las ratas tratadas con el extracto acuoso de *R. officinalis* no mostraron alteraciones significativas sobre la LPO ni sobre los niveles de TBARS, GSH, GPx,

GR, SOD, CAT, GST, ALT, AST, ALP, LDH, ya que los valores fueron muy similares al del grupo sano. Los autores concluyeron que este extracto mostro hepatoprotección por su actividad antioxidante²¹.

El extracto etanólico (EtOH) de *Rosmarinus tomentosus* (especie estrechamente relacionada con *R. officinalis*) presentó efecto HPP en un modelo animal, al inducir el daño con tioacetamida (TAA). El daño al hígado inducido experimentalmente por una larga exposición y/o altas dosis de TAA induce cambios histológicos y bioquímicos muy similares con la enfermedad humana. El extracto EtOH de *R. tomentosus* (1%) se administró por vía oral en un modelo de cirrosis inducido con TAA (25 mg/kg) durante 3 meses en ratas Wistar hembra. Al finalizar, se determinaron parámetros bioquímicos (ALP, AST, ALT, γ -glutamil transferasa [γ -GT]), perfil de ácidos grasos en plasma y la histología del hígado. La administración de TAA durante 3 meses provocó: cirrosis micronodular, disminución de proteínas totales en plasma, incremento en la concentración de urea y alteraciones generales sobre los marcadores bioquímicos en plasma y en hígado respecto al grupo tratado con el extracto. A nivel histológico, se observó regeneración hepática y disminución de los niveles de ácidos grasos monoinsaturados totales. Además, se encontró disminución de peso corporal en las ratas con cirrosis por alteración de la absorción de nutrientes. Los resultados demostraron que el extracto EtOH co-administrado con TAA ejerce efecto HPP en el hígado²².

Amin A, et al. (2005) realizaron un estudio empleando el extracto acuoso de 3 plantas (*Salvia officinalis* [Salvia, 200 mg/10 mL], *Hibiscus sabdariffa* [Flor de Jamaica, 540 mg/10 mL] y romero (220 mg/10 mL]) en ratas Wistar macho con daño hepático inducido con azatioprina (AZP), las cuales fueron pre-tratadas durante 5 semanas con cada extracto acuoso. El grupo pre-tratado con *R. officinalis* presento moderado efecto, ya que mostro protección contra el daño inducido por AZP al disminuir la necrosis respecto al grupo control; así mismo, disminuyo los niveles de ALT y AST. Los autores concluyeron que este extracto actúa como antioxidante contra el estrés oxidativo inducido por AZP al prevenir no solamente la elevación de los niveles de MDA, sino por disminuir los niveles de GSH y atenuar la actividad de CAT y SOD. El extracto de *H. sabdariffa* presento mejor protección que *R. officinalis*²³.

Dos experimentos realizados para evaluar el efecto del carnosol a 5 mg/kg (obtenido de *R. officinalis*) y del extracto metanólico (MeOH) de *R. officinalis* (200 mg/kg, el cual contiene 6.04 mg/kg de carnosol) contra el daño agudo inducido con CCl₄ (4 g/kg) en ratas macho Sprague Dawley. El CCl₄ provocó aumento de bilirrubina, de lípidos oxidados y ALT en plasma. Los resultados demostraron que tanto el extracto como el carnosol, limitan la expansión de los cambios a nivel histológico y normalizan parcialmente los parámetros bioquímicos alterados en el daño agudo al hígado. El extracto de *R. officinalis* lo hace por dos vías: 1) previene los efectos dañinos del CCl₄ al disminuir la LPO, restaura la actividad de ALT y disminuye los niveles de bilirrubina, lo que sugiere que actúa como antioxidante o como secuestrador de radicales libres al estabilizar la estructura de la membrana de los hepatocitos, y así, preserva la integridad celular ante el daño inducido; 2) acelera el almacenamiento de glucógeno hepático y estimula la actividad de GST, una enzima de fase II en el hígado y evita la alteración del parénquima hepático. Además, el extracto de romero protege parcialmente al hígado, ya que disminuye la inflamación, necrosis y vacuolización a nivel histológico. El carnosol también mostro efecto HPP por su actividad antioxidante (como secuestrador de radicales libres), ya que normalizo los niveles de bilirru-

bina en plasma, redujo el contenido de lípidos oxidados en hígado y redujo en un 50% los niveles de ALT. Los autores concluyeron que el efecto HPP del extracto se debe principalmente al contenido de carnosol^{24, 25}.

Por otro lado, el extracto MeOH de las hojas de *R. officinalis* fue evaluado a 644 mg/kg (disuelto en agua) contra el daño hepático crónico (cirrosis) inducido con CCl₄ (200 mg/kg) en ratas Sprague Dawley. El extracto fue administrado por vía intragástrica durante 12 semanas con dos esquemas de tratamiento: en uno se co-administró CHCl₄ más extracto y en otro modelo se administró el extracto una vez que el daño hepático (cirrosis) estuviera establecido. Después del periodo de tratamiento, se extrajo el hígado de los animales para determinar los niveles de ALT, glucógeno, lípidos oxidados y gama-glutamyltranspeptidasa (γ -GTP) y su respectivo análisis histológico. El CCl₄ indujo aumento de los niveles de ALT, glucógeno, lípidos oxidados y γ -GTP; en cambio, el extracto redujo la cirrosis y fibrosis, así como los niveles de estos parámetros en ambos modelos. Los autores concluyeron que el efecto HPP del extracto MeOH de *R. officinalis* se debe a su actividad antioxidante como secuestrador de radicales libres²⁶.

En un estudio realizado recientemente, se indujo daño hepato-renal con acetato de plomo en conejos y fueron co-administrados con el extracto EtOH (80%) de *R. officinalis* (30 mg/kg disuelto en agua destilada) durante 30 días por vía intragástrica. En el extracto utilizado se encontraron diversos compuestos, entre ellos: canfor, fitol, borneol, óxido de cariofileno, 1,8-cineol y verbenona, entre otros. Al finalizar el experimento, se observó que los conejos con daño hepático mostraron una pérdida de peso significativa; sin embargo, los conejos del grupo acetato de plomo + extracto EtOH de *R. officinalis* mostraron una ligera ganancia de peso respecto al grupo control. Se observó la misma diferencia en los tejidos analizados (hígado y riñones), ya que en ambos grupos (acetato de plomo y acetato de plomo + extracto EtOH) se registró menor peso comparado con el grupo control. Por otro lado, se cuantificaron los valores de química sanguínea (ALT, AST y ALP), en los cuales se observó un aumento estadísticamente significativo en las tres enzimas del grupo que recibió el acetato de plomo comparado con el grupo vehículo; sin embargo, en el grupo co-administrado con el acetato de plomo + extracto EtOH de *R. officinalis* se encontró una disminución estadísticamente significativa, sin llegar a los valores del grupo control. También evaluaron la actividad de enzimas antioxidantes (SOD y CAT) y la LPO en tejido hepático y realizaron cortes histológicos de hígado con tinción de hematoxilina y eosina. La actividad de SOD y CAT se encontraron disminuidas en el grupo que solo recibió acetato de plomo, y ligeramente más altas (sin llegar a los valores del grupo control) en el grupo acetato de plomo + extracto EtOH. Sobre los valores de LPO y MDA se observó ligera elevación en el grupo que recibió el acetato de plomo y menor en el grupo co-administrado con el extracto de *R. officinalis*. Estos valores concuerdan con los hallazgos histológicos, donde observaron degeneración de hepatocitos, hiperplasia, congestión severa de vasos hepáticos en el grupo tratado con acetato de plomo y restauración en la estructura de hepatocitos en grupo tratado con acetato de plomo + extracto EtOH de romero. En conclusión, la administración del extracto EtOH de *R. officinalis*, al tener propiedades antioxidantes, es un adecuado HPP ante el daño inducido por acetato de plomo en conejos¹³.

El-Naggar SA, et al. (2016) realizaron un estudio con extracto MeOH de *R. officinalis*; reportaron que este extracto protege del daño hepático que causa la ciclofosfamida (empleado como anticancerígeno). En este estudio evaluaron el extracto MeOH a la dosis de 100 y 200 mg/kg en ratones, el cual fue administrado cada tercer día durante 16 días por vía i.p. y al día 17 se administró ciclofosfamida a 200 mg/kg (única dosis). Los animales fueron sacrificados al día 22 y 37, de los cuales se obtuvo suero e hígado para análisis. El pretratamiento con el extracto a 100 mg/kg redujo el nivel de AST y lípidos oxidados en suero y se observó escaso daño histológico en hígado respecto al grupo que sólo recibió ciclofosfamida. Su efecto hepatoprotector se debió a su potencial antioxidante²⁷.

Efecto HPP en modelos in vivo del aceite esencial de *R. officinalis*

El aceite esencial (constituido por compuestos volátiles) de *R. officinalis* es muy empleado por sus actividad antimicrobiana, anticancerígena, analgésica, antidepresiva y anti-inflamatoria en ensayos *in vitro* e *in vivo*^{17, 18, 28}. Además, es muy empleado como preservador de alimentos, así como en la industria de la fragancia y aromaterapia. A la fecha, existe un solo trabajo que describe el efecto hepatoprotector de aceite esencial, el cual fue obtenido por hidrodestilación y analizado por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas. El experimento lo realizaron en ratas Wistar de ambos sexos y el daño hepático fue provocado con una sola dosis de CCl₄ (1 mL/kg, disuelto en aceite de olivo y administrado por vía i.p. al día 7 del experimento), y la dosis del aceite esencial fue de 5 y 10 mg/kg, administrada por vía oral durante 7 días. En el estudio incluyeron un grupo de animales sanos (SSI), el grupo con daño hepático (CCl₄) más SSI, dos grupos que recibieron CCl₄ (día 7) más el aceite esencial a la dosis de 5 y 10 mg/kg, respectivamente administrado durante 7 días y dos grupos que solo recibieron aceite esencial (5 y 10 mg/kg/vía oral) durante 7 días. Los autores encontraron que el aceite esencial está compuesto por 4.77 % de sesquiterpenos y 95.10% de monoterpenos, siendo los más abundantes 1,8 cineol, alcanfor, α - y β -pineno, canfeno y β -cariofileno. Los resultados indicaron que al administrar solo el aceite esencial no se observó alteración sobre la función del hígado; en cambio el CCl₄ incrementó los niveles de triglicéridos, colesterol, AST y ALT. Estos parámetros fueron reducidos en el grupo que recibió el aceite esencial a la dosis de 10 mg/kg, pero esta dosis aumentó los valores de bilirrubina total y directa. También, observaron que a esta dosis el aceite esencial redujo los niveles de Lpx, GPx y glutatión reducido y aumento los niveles de CAT, GPx y GSH respecto al grupo con daño hepático por CCl₄. El efecto hepatoprotector lo atribuyen al 1,8-cineol, aunque menciona que algunos monoterpenos como el alcanfor y α -pineno son tóxicos²⁸. Cabe mencionar que en este trabajo no se reportó análisis histopatológico.

CONCLUSIONES

R. officinalis es una especie de amplio uso en la medicina tradicional mexicana y a nivel mundial. A la fecha, se ha descrito que es una fuente importante de compuestos con actividad antioxidante, antimicrobiana y antiinflamatoria. Además, se ha demostrado que los extractos polares, por su contenido de compuestos antioxidantes (como el carnosol y ácido carnósico) mues-

tran importante efecto protector ante el daño hepático inducido con CCl₄, creosoto de alquitrán de hulla, ciclofosfamida, azotiprina, o con tioacetamida en estudios *in vivo*. Además, existe un solo trabajo que describen el efecto hepatoprotector del aceite esencial de *R. officinalis*, aunque mostró efecto benéfico, y atribuyen este efecto al terpeno 1,8-cineol, mencionan que este aceite contiene compuestos tóxicos como el alcanfor y α -pineno. Por otro lado, en un solo trabajo se ha demostrado el efecto hepato- y nefroprotector en conejos ante el daño inducido con acetato de plomo; en este caso se restaurar la función hepática y los niveles de glucosa en ratas diabéticas (inducido con STZ). Es necesario explorar de manera amplia el efecto protector de *R. officinalis* ante el daño hepático que puedan generar los fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, cáncer o tuberculosis.

REFERENCIAS

- Begum A, Sandhya S, Ali SS, Vinod KR, Reddy S, Banji D. An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae). *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2014; 12(1): 61-73. Disponible en: <https://www.food.actapol.net/volume12/issue1/abstract-6.html>
- Borrás-Linares I, Stojanović Z, Quirantes-Piné R, Arráez-Román D, Švarc-Gajić J, Fernández-Gutiérrez A, et al. *Rosmarinus officinalis* leaves as a natural source of bioactive compounds. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(11): 20585-20606. DOI: [10.3390/ijms151120585](https://doi.org/10.3390/ijms151120585)
- Soria C, Miranda ML, Flores ME, Pérez MI, Rodríguez RY, López AL, et al. Protective effect of *Rosmarinus officinalis* L. on the expression of the glutamate transporter (GLT-1) and neuronal damage in the frontal cortex of CCl₄-induced hepatic damage. *J Med Plants Res*. 2012; 6(49): 5886-5894. Disponible en: https://academicjournals.org/article/article1380719518_Fregozo%20et%20al.pdf
- Alfonso MS, de O Silva AM, Carvalho EB, Rivelli DP, Barros SB, Rogero MM, et al. Phenolic compounds from Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) attenuate oxidative stress and reduce blood cholesterol concentrations in diet-induced hypercholesterolemic rats. *Nutr Metab (Lond)*. 2013; 10(1): 19. DOI: [10.1186/1743-7075-10-19](https://doi.org/10.1186/1743-7075-10-19)
- Harach T, Aprikian O, Monnard I, Moulin J, Membrez M, Béolor J-C, et al. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and liver steatosis in mice fed a high-fat diet. *Planta Med*. 2010; 76(6): 566-71. DOI: [10.1055/s-0029-1240612](https://doi.org/10.1055/s-0029-1240612)
- Romo-Vaquero M, García-Villalba R, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, Fromentin E, Flanagan J, et al. Bioavailability of the major bioactive diterpenoids in a rosemary extract: metabolic profile in the intestine, liver, plasma, and brain of Zucker rats. *Mol Nutr Food Res*. 2013; 57(10): 1834-46. DOI: [10.1002/mnfr.201300052](https://doi.org/10.1002/mnfr.201300052)
- Romo M, Yáñez-Gascón M-J, García R, Larrosa M, Fromentin E, et al. Inhibition of Gastric Lipase as a Mechanism for Body Weight and Plasma Lipids Reduction in Zucker Rats Fed a Rosemary Extract Rich in Carnosic Acid. *PLoS ONE*. 2012; 7(6): e39773. DOI: [10.1371/journal.pone.0039773](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039773)
- Mahboobeh GR, Bahareb A, Soghra M, Seyed JM-Z, Hossein H. Anti-inflammatory effects of ethanolic extract of *Rosmarinus officinalis* L. and rosmarinic acid in rat model of neuropathic pain. *Biomed Pharmacother*. 2017; 86: 441-49. DOI: [10.1016/j.biopha.2016.12.049](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.049)
- Moore J, Yousef M, Tsiani E. Anticancer Effects of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Extract and Rosemary Extract Polyphenols. *Nutrients*. 2016; 8(11): 731. DOI: [10.3390/nu8110731](https://doi.org/10.3390/nu8110731)
- Silva S, Alves N, Silva P, Vieira T, Maciel P, Castellano LR, et al. Antibacterial activity of *Rosmarinus officinalis*, *Zingiber officinale*, *Citrus aurantium bergamia*, and *Copaifera officinalis* alone and in combination with calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis*. *Biomed Res Int*. 2015; 6453: 2563873. DOI: [10.1155/2019/8129439](https://doi.org/10.1155/2019/8129439)
- González-Vallinas M, Reglero G, Ramírez A. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Extract as a Potential Complementary Agent in Anticancer Therapy. *Nutr Cancer*. 2015; 67(8): 1221-9. DOI: [10.1080/01635581.2015.1082110](https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1082110)
- Hanson JR. Rosemary, the beneficial chemistry of garden herb. *Sci Prog*. 2016; 99(1): 83-91. DOI: [10.3184/003685016X14495646283298](https://doi.org/10.3184/003685016X14495646283298)
- Mohamed WAM, Abd-Elhakim YM, Farouk SM. Protective effects of ethanolic extract of rosemary against lead-induced hepato-renal damage in rabbits. *Exp Toxicol Pathol*. 2016; 68(8): 451-61. DOI: [10.1016/j.etp.2016.07.003](https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.07.003)
- Ngo SNT, Williams DB, Head RJ. Rosemary and cancer prevention: preclinical perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011; 51(10): 946-54. DOI: [10.1080/10408398.2010.490883](https://doi.org/10.1080/10408398.2010.490883)
- Peng C-H, Su J-D, Chyau C-C, Sung T-Y, Ho S-S, Peng C-C, et al. Supercritical fluid extracts of Rosemary leaves exhibit potent anti-inflammation and anti-tumor effects. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007; 71(9): 2223-32. DOI: [10.1271/bbb.70199](https://doi.org/10.1271/bbb.70199)
- Rocha J, Eduardo-Figueira M, Barateiro A, Fernandes A, Brites D, Bronze R, et al. Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of *Rosmarinus officinalis* in rat models of local and systemic inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015; 116(5): 398-413. DOI: [10.1111/bcpt.12335](https://doi.org/10.1111/bcpt.12335)
- Takaki I, Bersani-Amado LE, Vendruscolo A, Sartoretto SM, Diniz SP, Bersani-Amado CA, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in experimental animal models. *J Med Food*. 2008; 11(4): 741-6. DOI: [10.1089/jmf.2007.0524](https://doi.org/10.1089/jmf.2007.0524)
- Lorenzo-Leal AC, Palou E, López-Malo A, Bach H. Antimicrobial, Cytotoxic and Anti-Inflammatory Activities of Pimenta dioica and *Rosmarinus officinalis* Essential Oils. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 1639726. DOI: [10.1155/2019/1639726](https://doi.org/10.1155/2019/1639726)
- Jiménez-Arellanes MA. Silimarina como potencial agente hepatoprotector. *Rev Cadena Cereb*. 2019; 3(2): 60-70. DOI: [10.5281/zenodo.3903937](https://doi.org/10.5281/zenodo.3903937)
- Ramadan KS, Khalil OA, Danial EN, Alnahdi HS, Ayas NO. Hypoglycemic and hepatoprotective activity of *Rosmarinus officinalis* extract in diabetic rats. *J Physiol Biochem*. 2013; 69(4): 779-83. DOI: [10.1007/s13105-013-0253-8](https://doi.org/10.1007/s13105-013-0253-8)
- El-Demerdash FM, Abbady EA, Baghdadi HH. Oxidative stress modulation by *Rosmarinus officinalis* in creosote-induced hepatotoxicity. *Environ Toxicol*. 2014; 31(1):85-92. DOI: [10.1002/tox.22024](https://doi.org/10.1002/tox.22024)
- Galisteo M, Suárez A, Montilla MP, Fernandez MI, Gil A, Navarro MC. Protective effects of *Rosmarinus tomentosus* ethanolic extract on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Phytomedicine*. 2006; 13(1-2):101-108. DOI: [10.1016/j.phymed.2004.06.024](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.06.024)
- Amin A, Hamza AA. Hepatoprotective effects of Hibiscus, *Rosmarinus* and *Salvia* on azathioprine-induced toxicity in

- rats. Life Sci. 2005; 77(3): 266-78. DOI: [10.1016/j.lfs.2004.09.048](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.09.048)
24. Sotelo-Félix JI, Martínez-Fong D, Muriel P. Protective effect of carnosol on CCl₄-induced acute liver damage in rats. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002; 14(9): 1001-1006. Disponible en: https://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/2002/09000/Protective_effect_of_carnosol_on_CCl4_induced.11.aspx
25. Sotelo-Félix JI, Martínez-Fong D, Muriel P, Santillán RL, Castillo D, Yahuaca P. Evaluation of the effectiveness of *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) in the alleviation of carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in the rat. J Ethnopharmacol. 2002; 81(2): 145-154. DOI: [10.1016/S0378-8741\(02\)00090-9](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00090-9)
26. Gutiérrez R, Alvarado JL, Presno M, Pérez-Veyna O, Serrano CJ, Yahuaca P. Oxidative stress modulation by *Rosmarinus officinalis* in CCl₄-induced liver cirrhosis. Phytother Res. 2010; 24(4): 595-601. DOI: [10.1002/ptr.2997](https://doi.org/10.1002/ptr.2997)
27. El-Naggar SA, Abdel-Farid IB, Germoush MO, Elgebaly HA, Alm-Eldeen AA. Efficacy of *Rosmarinus officinalis* leaves extract against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity. Pharm Biol. 2016; 54(10): 2007-16. DOI: [10.3109/13880209.2015.1137954](https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1137954)
28. Rašković A, Malinović I, Pavlović N, Cebović T, Vukmirović S, Mikov M. Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential. BMC Complem Altern Med. 2014; 14:225 (1-9). DOI: [10.1186/1472-6882-14-225](https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-225)

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero de personas físicas o morales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.