

Efecto del fruto *Opuntia ficus indica* (tuna morada) frente a la toxicidad hepática por paracetamol en ratas

Effect of *Opuntia ficus indica* (purple prickly pear) fruit against paracetamol liver toxicity in rats

Oscar Gustavo HUAMÁN GUTIÉRREZ¹, Guillermo Carlos SOTOMAYOR RÍOS², Zoraida Judith HUAMÁN GUTIÉRREZ³, Víctor Hilario TARAZONA MIRANDA³

¹ Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición – Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

² Escuela Profesional de Nutrición - Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

³ Departamento Académico de Matemática y Estadística - Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Recibido: 16/septiembre/2024. Aceptado: 6/octubre/2024.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades hepáticas tienen como base común el estrés oxidativo, que es causado por diversos factores como el consumo de etanol, fármacos, sobrealimentación, infecciones virales, entre otros. Los fitonutrientes juegan un papel muy importante en los procesos de regeneración tisular a nivel hepáticos

Objetivo: Evaluar el efecto hepatoprotector del zumo de fruta del *Opuntia ficus indica*, en ratas con intoxicación por paracetamol.

Método: El zumo se obtuvo mediante extractor casero. Las ratas fueron distribuidas en 6 grupos (n=6), recibiendo los siguientes tratamientos por 10 días: G-I y G-II: suero fisiológico; G-III silimarina 100 mg/kg; G-IV zumo 2,5 mL/kg; G-V zumo 5 mL/kg y G-VI zumo 10 mL/kg. A partir del sexto día se les administró paracetamol 400 mg/kg vía peroral los G-II al G-VI.

Resultados: Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) mostró menor actividad en los G IV-VI, y respecto a la actividad del aspartato aminotransferasa (AST) y la γ -glutamilttransferasa (GGT) mostró menor actividad solo en el grupo G-VI. Los GV y VI presentaron niveles de albumina más alto,

sin embargo. El G-IV y G-V expresaron concentraciones menores de bilirrubina total respecto al G-II, sin embargo, los niveles de bilirrubina directa no mostraron diferencia significativa con el grupo II. El índice hepático y la lipoperoxidación (hígado y suero) en el G-IV y G-VI fueron menores al G-II.

Conclusiones: El zumo de fruta *Opuntia de ficus indica* "tuna" variedad morada, presenta efecto hepatoprotector.

PALABRAS CLAVES

Opuntia ficus, paracetamol, hígado, transaminasas. (DeCS)

ABSTRACT

Introduction: Liver diseases have as a common basis oxidative stress, which is caused by various factors such as ethanol consumption, drugs, overfeeding, viral infections, among others. Phytonutrients play a very important role in tissue regeneration processes at the liver level.

Objective: To evaluate the hepatoprotective effect of *Opuntia ficus indica* fruit juice in rats with paracetamol poisoning.

Method: The juice was obtained using a home-made juicer. The rats were divided into 6 groups (n=6), receiving the following treatments for 10 days: G-I and G-II: physiological saline solution; G-III silymarin 100 mg/kg; G-IV juice 2.5 mL/kg; G-V juice 5 mL/kg and G-VI juice 10 mL/kg. From the sixth day onwards, paracetamol 400 mg/kg was administered orally to G-II to G-VI.

Correspondencia:

Oscar Gustavo Huamán Gutiérrez
ohuamang@unmsm.edu.pe

Results: Alanine aminotransferase (ALT) levels showed lower activity in G IV-VI, and aspartate aminotransferase (AST) and γ -glutamyltransferase (GGT) activity showed lower activity only in group G-VI. GV and VI presented higher albumin levels, however. G-IV and G-V expressed lower concentrations of total bilirubin compared to G-II, however, direct bilirubin levels did not show significant difference with group II. Hepatic index and lipoperoxidation (liver and serum) in G-IV and G-VI were lower than in G-II.

Conclusions: *Opuntia* fruit juice from *ficus indica* "tuna" purple variety, has hepatoprotective effect.

KEYWORDS

Opuntia ficus, paracetamol, liver, transaminases. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas crónica constituyen una de las causas de morbimortalidad en el mundo, siendo la hepatitis viral la que presenta la más alta endemecidad en nuestro país, y la cirrosis hepática la causa más frecuente de evolución crónica asociada a la mortalidad¹⁻². La frecuencia de estas enfermedades en nuestro medio ha llevado a la población buscar explicaciones, así como formas de tratarlas, originándose creencias y mitos, por tal motivo, la cultura popular utiliza tratamientos alternativos (medicina tradicional) y/o la automedicación, que son compartidas por la población sin diferencia de nivel educativo ni socioeconómico, lo que ha condicionado un mayor riesgo de enfermedad³.

En todos tejidos se producen episodios de lesión en respuesta a la acción de diferentes tipos de noxas, en el caso concreto del hígado, estas noxas pueden ser de tipo metabólico, tóxico, microbiana, circulatorio y neoplásico, capaces de producir lesiones celulares en el hígado, que conducirá a una alteración funcional, esta disfunción puede deberse a una alteración aguda, un proceso crónico o una exacerbación aguda de un proceso crónico, manifestándose principalmente con la muerte de las células parenquimatosas (hepatocitos) tanto por necrosis como apoptosis independientemente del agente etiológico⁴.

Como consecuencia a la exposición de estas lesiones el hígado ha desarrollado numerosos mecanismos de defensa que le permiten protegerse y recuperarse de él. Si el daño es limitado (hepatitis aguda), se produce una respuesta regenerativa de los hepatocitos que reemplazará al tejido afectado, restableciéndose así la arquitectura hepática normal⁵. Sin embargo, cuando el agente lesivo persiste y su acción sobrepasa la capacidad defensiva y reparadora hepática, se produce una respuesta caracterizada por una regeneración celular desordenada, inflamación y fibrosis. En este escenario, la muerte (apoptosis y/o necrosis) hepatocelular coexiste con los fenómenos de reparación tisular, inflamación, regeneración y fibrosis, el resultado final es la cirrosis, desde el punto de vista

anatómico y la insuficiencia hepática crónica, desde el punto de vista funcional⁶.

Numerosos estudios indican que el consumo de frutas y vegetales está relacionado con la disminución de la morbilidad y mortalidad de enfermedades crónicas degenerativas. Este efecto positivo de los alimentos de origen vegetal se asocia a la presencia de diversos nutrientes y fitoquímicos con actividad antioxidante⁷⁻⁹. La ingesta de alimentos ricos en sustancias antioxidantes como vitamina C, E y compuestos fitoquímicos como los flavonoides, previenen o disminuyen el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas degenerativas, señalando que una dieta, con predominio de vegetales, aumenta la defensa antioxidante del organismo, evitando así el daño oxidativo¹⁰.

Las evidencias encontradas en nuestro estudio nos permitirán sentar las bases de futuras investigaciones y promover el consumo de este fruto en personas de riesgo, como parte de una alimentación saludable.

El presente estudio ha tenido la finalidad de evaluar el efecto del zumo de *Opuntia ficus indica*, variedad morada, frente a toxicidad por paracetamol a nivel hepático en ratas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio es de diseño experimental puro, con grupo control y posprueba.

La muestra del fruto de la tuna, variedad morada, fue recolectada en la provincia de Carhuaz, Región de Ancash.

Obtención del zumo de tuna: El zumo de la pulpa del fruto de *Opuntia ficus indica*, se obtuvo mediante un extractor de fruta (Moulinex), cada día del tratamiento, y se conservó en un frasco de color ámbar, hasta el momento del tratamiento.

Evaluación del efecto hepatoprotector: Para el ensayo se utilizaron 36 *Rattus norvegicus* var. Holtzman, machos de tres meses de edad cuyos pesos promedio fueron 270 g, procedentes del bioterio del Centro de Producción de la Universidad Agraria de la Molina (UNALM).

Las ratas fueron distribuidas de forma aleatoria en seis grupos (n=6), colocados en jaulas individuales en un ambiente de temperatura constante de 20°C, con ciclos alternados de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, con un periodo siete días de aclimatación, recibiendo una alimentación balanceada (dieta normocalórica y normoproteica) obtenida de centro de producción UNALM.

Terminado el periodo de aclimatación los animales recibieron el siguiente tratamiento, vía peroral, por 10 días:

Grupo I: suero fisiológico (NaCl 0,9%) 10 mL/kg

Grupo II: suero fisiológico (NaCl 0,9%) 10 mL/kg,

Grupo III: silimarina 100 mg/kg,

Grupo IV: zumo de tuna 2,5 mL/kg;

Grupo V: zumo de tuna 5 mL/kg y

Grupo VI: zumo de tuna 10 mL/kg.

A partir del sexto día los grupos II al VI se le administró paracetamol 400 mg/kg vía peroral hasta el décimo día, siguiendo el protocolo empleado por Huamán 2013¹¹.

Terminado el tratamiento los animales fueron sometidos a un ayuno previo de 14 horas, posteriormente fueron anestesiados por inhalación de vapores de éter dietílico en una campana de vidrio. La sangre fue extraída por punción cardíaca, en tubos sin aditivos, los cuales fueron centrifugado a 4000 rpm y protegido de la luz.

Inmediatamente fueron sacrificados por dislocación cervical, cumpliendo las normas éticas para estos procedimientos, considerando los principios de las tres R descrito por Pardo en el 2005, lo considerado por la Ley N° 30407 de protección y Bienestar Animal (Perú, Ley N° 30407) y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), Ginebra, 1985

Luego se realizó laparotomía para extraer el hígado, siendo lavado con NaCl 0,9% y secado con papel adsorbente. Posteriormente, se pesó todo el órgano en una balanza analítica (Sartorius).

Los indicadores bioquímicos fueron analizados empleando insumos químicos de Wiener Lab., a nivel sérico se determinó:

- Actividad de alanina aminotransferasa (ALT),
- Aspartato aminotransferasa (AST),
- Actividad de la γ -glutamilttransferasa (GGT),
- Bilirrubina, directa indirecta y total

- Albúmina sérica, según método de bromo cresol

- Proteínas totales sérica, según método de Biuret

- Lipoperoxidación según el método de Buege y Aust, en suero e hígado,

Los datos fueron tabulados en una hoja de cálculo EXCEL y procesado en SPSS versión. los datos fueron sometidos a la prueba de normalidad de Shapiro-Will, presentando una distribución normal, luego al análisis de varianza (ANOVA). Para evaluar la homocedasticidad se aplicó el estadístico de Levene.

RESULTADO

Tras el tratamiento con paracetamol (grupo II) las transaminasas (ALT, AST) y GGT expresaron mayor actividad, en este grupo también se observó menores niveles de albúmina y la relación albúmina/globulina ($p < 0,01$). Los niveles de bilirrubina directa y total se incrementaron ($p < 0,01$). La lipoperoxidación en suero y tejido hepático fueron mayores ($p < 0,01$).

El tratamiento con previo con silimarina (grupo III) expresó una menor actividad de las enzimas ALT, AST y GGT ($p < 0,01$), y mayores valores de albúmina y la relación albúmina/globulina, ($p < 0,01$). Solo la bilirrubina total mostró menor nivel ($p < 0,05$). Los niveles de lipoperoxidación fueron menores en suero y tejido hepático, respecto al grupo II ($p < 0,01$).

El tratamiento con zumo mostró menores actividades del ALT, AST y de la relación AST/ALT. Los niveles de albúmina y de relación albúmina/globulina, en los tres grupos, fueron mayores. Los niveles de bilirrubina directa (grupo IV), bilirrubina total (grupos IV y V) fueron menores de forma significativa. Los niveles de lipoperoxidación, en suero y tejido hepático, fueron menores en los tres grupos (grafico 1), siendo significativos en los grupos V y VI.

Tabla 1. Actividad sérica de ALT, AST, GGT y concentración de albúmina y proteínas totales en los grupos tratamientos

	ALT* U/L	AST* U/L	AST/ALT	GGT* U/L	Albúmina* g/dL	Proteínas totales* g/dL	Albúmina/ globulina
Grupo I	10,9 \pm 0,8 ^a	9,9 \pm 0,7 ^a	0,91	3,7 \pm 0,3 ^a	3,7 \pm 0,0 ^a	7,1 \pm 0,1	1,09 ^a
Grupo II	55,4 \pm 3,7	36,7 \pm 2,8	0,66	5,0 \pm 0,3	3,2 \pm 0,2	7,1 \pm 0,1	0,83
Grupo III	15,6 \pm 1,5 ^a	12,3 \pm 1,5 ^a	0,79	2,9 \pm 0,6 ^a	3,6 \pm 0,1 ^a	7,00 \pm 0,1	1,04 ^a
Grupo IV	37,9 \pm 3,5 ^a	35,2 \pm 3,2	0,93	4,7 \pm 0,4	3,4 \pm 0,3	7,0 \pm 0,1 ^b	0,96 ^b
Grupo V	48,5 \pm 4,7 ^b	39,5 \pm 2,4	0,81	4,6 \pm 0,6	3,8 \pm 0,1 ^{ac}	7,1 \pm 0,1	1,18 ^{ac}
Grupo VI	46,4 \pm 2,4 ^a	28,5 \pm 3,4 ^a	0,61	4,5 \pm 0,4 ^b	3,6 \pm 0,2 ^a	6,9 \pm 0,4	1,10 ^a

Shapiro-Wilk ($p > 0,05$) ANOVA.

* MEDIA \pm DE.

(a) $p < 0,01$ comparado con el grupo II. (b) $p < 0,05$ comparado con el grupo II. (c) $p < 0,01$ comparado con el grupo III.

Tabla 2. Niveles de bilirrubina directa, indirecta y total en los grupos tratados

	índice hepático* (%)	Bilirrubina sérica* (mg/L)			% de bilirrubina directa
		Directa	Indirecta	Total	
Grupo I	3,7±0,2	0,7 ±0,2 ^a	3,4 ±0,3 ^b	4,1 ±0,3 ^a	16,7
Grupo II	3,7±0,3	1,3 ±0,2	3,8 ±0,3	5,1 ±0,3	24,6
Grupo III	3,9±0,2	1,3 ±0,2	3,4 ±0,3 ^b	4,7 ±0,4 ^b	26,9
Grupo IV	3,4±0,1 ^{bc}	0,9 ±0,2 ^{ad}	2,0 ±0,2 ^{ad}	3,0 ±0,3 ^{ac}	31,5
Grupo V	3,7±0,2 ^d	1,3 ±0,4	1,8 ±0,5 ^{ad}	3,1 ±0,7 ^{ac}	41,7
Grupo VI	3,4±0,1 ^c	1,4 ±0,2	3,4 ±0,3 ^b	4,7 ±0,3	29,3

Shapiro-Wilk ($p>0.05$) *ANOVA MEDIA ±DE.

(a) $p<0,01$ comparado con el grupo II. (b) $p<0,05$ comparado con el grupo II. (c) $p<0,01$ comparado con el grupo III. (d) $p<0,05$ comparado con el grupo III.

DISCUSIÓN

El fruto del *Opuntia ficus indica* (tuna variedad morada) es una especie oriunda de América, presenta sustancias químicas de mucho interés, tales como aminoácidos libres, flavonoides (kaempferol, quercetina), esteroides (campesterol, β -sitosterol), vitamina E (α -tocoferol, β tocoferol, y tocoferol y δ tocoferol)^{12,13}, betalainas¹⁴ entre otros. Muchos de estos compuestos se han comprobado su capacidad antioxidante¹⁵ y hepatoprotectora¹⁶.

El efecto tóxico del paracetamol observado en el grupo II de nuestro estudio también ha sido reportado por diversos autores empleando diferentes dosis de paracetamol que van desde los 200 mg/kg a 250 mg/kg, siendo el incremento de las transaminasas (AST y ALT), bilirrubina y lipoperoxidación (hígado y suero) un rasgo común de esta toxicidad reportado por diversos autores¹⁷⁻¹⁹. El nivel bajo de albúmina sérica también ha sido reportado en otro estudio en donde se empleó paracetamol (750 mg/kg a dosis única)²⁰, sin embargo, Troncoso y col empleando paracetamol 200 mg/kg por cinco días, no reportó diferencia respecto al control²¹.

Los resultados encontrados en el grupo II se relacionan con la biotransformación del paracetamol a nivel hepático, que la ser ingerido en exceso, es metabolizado metabolizado por el citocromo P-450 generando N-acetil-p-benzoquinonemida (NAPQI), el cual es rápidamente conjugado por el GSH²² causando un agotamiento de la principal defensa antioxidante, y como consecuencia un desequilibrio oxidativo, esto podría explicar el incremento de la lipoperoxidación observado en el grupo II.

Los resultados de los grupos que recibieron el zumo de tuna pueden explicarse por la presencia de sus metabolitos secundarios (fitonutrientes). Esta fruta presenta componen-

tes con actividad antioxidante como la betalaína, ácido ascórbico, vitamina E y fenoles. El fruto de la tuna se clasifica según su color, han reportado que las variedades roja y morada expresan mayor capacidad antioxidante frente al radical 1,1-difenil-2-picril-hidrazil (DPPH), fenoles y vitamina C, en comparación a las variedades blanca y amarilla. En el caso de la variedad morada fue quien presentó los niveles más altos de betalaínas y betaxantina^{23,24}.

El efecto de la tuna sobre la lipoperoxidación ha sido reportado en otro estudio donde se observó una disminución del 8-epiprostaglandina F2 en un 30% y malondialdehído en un 75%, ambos son productos del estrés oxidativo²⁵. Dicha capacidad antioxidante puede favorecer a una mayor protección del tejido hepático frente al paracetamol, ya que al generar NAPQI, disminuyendo los niveles de GSH, y genera radicales libres, por tanto, los fitonutrientes podrían neutralizar dicho desequilibrio.

Otro componente importante es la vitamina C, esta sustancia reduce los niveles de grasa y lipoperoxidación en el hígado frente a la etionina, y a nivel histológico también favoreció la conservación de los parámetros normales del tejido²⁶, al proteger la citoarquitectura, también protegería su función metabólica, lo cual podría explicar los niveles de albumina y el tamaño de la masa hepática (índice hepático) observado en los grupos que recibieron el zumo de tuna.

El efecto hepatoprotector de la vitamina C (1,5 mg/mL en agua) también fue evaluado frente al paracetamol (300 mg/kg), en ratas con deficiencia del aldehído reductasa, mostrando valores normales en el ALT, el cual guardó relación con la conservación a nivel histológico. En este mismo estudio también se observó que esta vitamina presenta efecto protector en una especie dependiente de este nutriente (cobayo)²⁷.

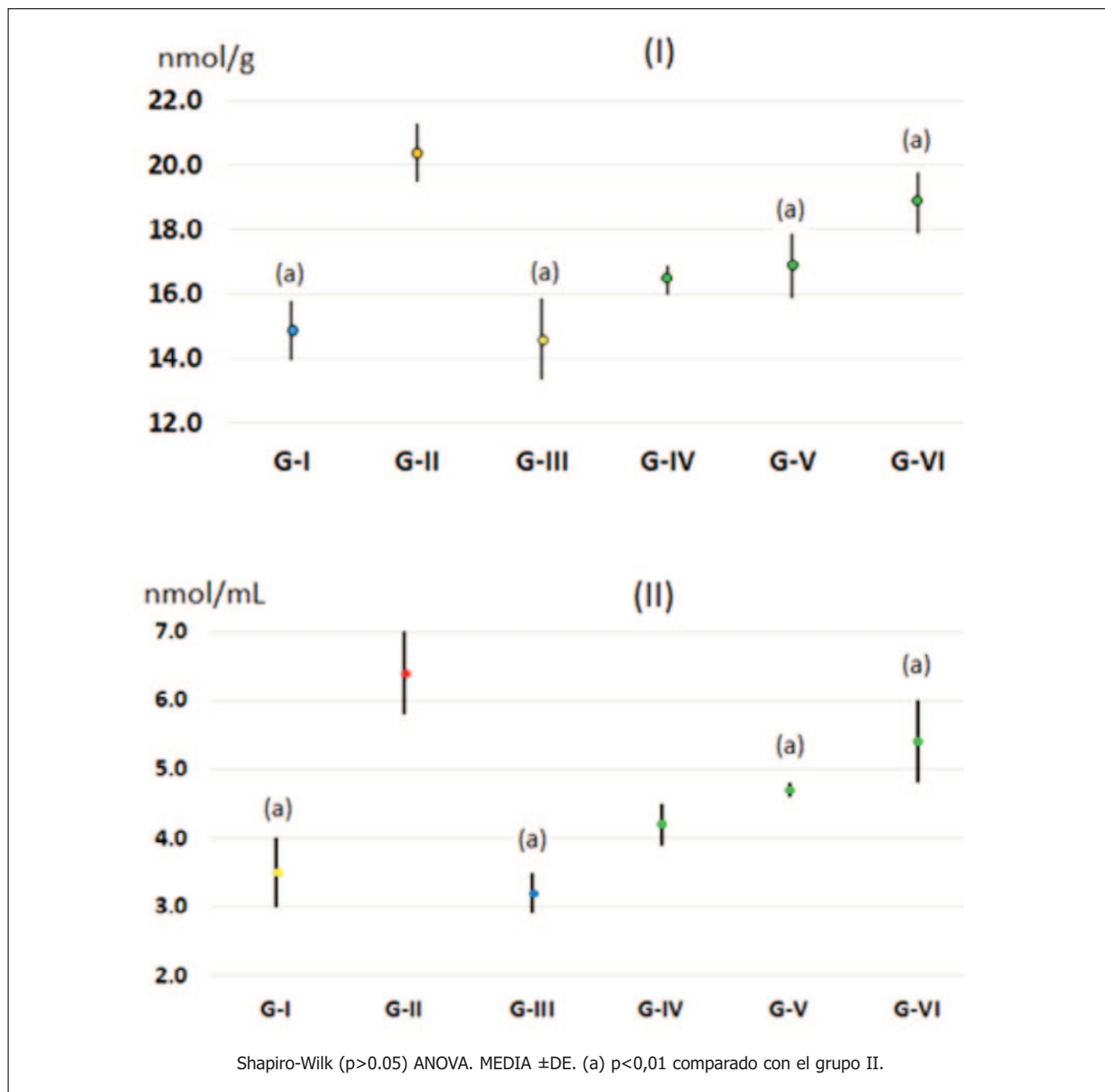


Gráfico 1. Niveles de liperoxidación en tejido hepático (I) y en suero (II) en ratas

A nivel *in vitro* los cultivos de hepatocitos deficiente del aldehído reductasa con vitamina C (300 mmol/L) más N-acetil cisteína y frente al paracetamol (10-15 mmol/L) permitió la viabilidad del cultivo²⁷, toda esta evidencia podría explicar los resultados encontrados en los grupos que recibieron el zumo de tuna sobre los indicadores enzimáticos (ALT, AST y GGT) como también la fracción de bilirrubina.

Una limitación que se presentó en el desarrollo de nuestro estudio fue la administración vía peroral con cánula rígida, a

los animales, para ello se procedió con el adiestro al personal, presentando deceso durante la ejecución de los pilotos. También otra limitación fue el estudio histológico del tejido hepático.

CONCLUSIONES

Se puede afirmar que el zumo de *Opuntia ficus indica* variedad morada ejerce un efecto hepatoprotector, frente a la administración del paracetamol en ratas, dicho efectos está

relacionado a la presencia de fitonutrientes que presenta esta variedad de tuna.

Dedicatoria: El presente estudio esta dedicado a la memoria del Licenciado en Nutrición Carlos Alberto Sánchez Torres, por su contribución en la concepción y ejecución del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bustíos C, Dávalos M, Román R. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la unidad de hígado del HNERM Es-Salud. En: Rev.- Gastroenterol. 2007;27(3):238-245. Disponible: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v27n3/a03v27n3.pdf>
- Ministerio de Salud. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Set. 2018. Disponible: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf.
- Osorio L, Patiño T, Tagle M, Huayanay L. Percepciones, conocimientos y actitudes sobre enfermedades hepáticas en adultos sanos que acuden a instituciones de salud de estrato A, B y C. Rev gastroenterol. 2010;30(1):1262-132. Disponible: <https://revista.gastroperu.com/index.php/rgp/article/view/391/382>
- Montalvo E, García M, Escalante T, Peña J, Vázquez H, Ortega J. Caracterización bioquímica y niveles de lipoperoxidación en el preacondicionamiento hepático. Cirugía y Cirujanos. 2011; 79(2): pp. 132-140. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2011/cc112f.pdf>.
- Corrales L, Ariza M. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. Nova. 2012 Dic; 10(18): pp. 213- 225. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v10n18/v10n18a08.pdf>.
- Montoro M, García J. Gastroenterología y Hepatología, Problemas comunes en la práctica clínica. 2012. Disponible en: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudaspractic/00_portada_prologo_indice.pdf.
- Coronado M, Vega S, Gutiérrez R, Vázquez M, Radilla C. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. Revista chilena de nutrición. 2015 Jun; 42(2): pp. 206-212. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v42n2/art14.pdf>.
- Rodríguez M. Desafíos para el consumo de frutas y verduras. Revista de la Facultad de Medicina Humana URP. 2019 Abr; 19(2): pp. 105-112. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v19n2/a12v19n2.pdf>.
- Vierci G, Ferro E. Capacidad antioxidante total vinculada a la ingesta de frutas y verduras en adultos jóvenes de Asunción, Paraguay. Nutrición Hospitalaria. 2019; 36(1): pp. 118-124. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v36n1/1699-5198-nh-36-01-00118.pdf>.
- Linares C, Zúñiga E. Antioxidantes asociados a fuentes naturales y sus propiedades biológicas. Una revisión en deuda desde ELSEVIER. Rev. Chil. Educ. Cient;22(2).2021. <http://revistas.umce.cl/index.php/RChEC/article/view/2276/2221>
- Huamán O, Sandoval M, Béjar E, Huamán Z, Tarazona V. Efecto de los extractos acuoso e hidroetanólico de hojas de *Bixa orellana* (achiote) sobre los indicadores no enzimáticos de la hepatotoxicidad por paracetamol, en ratas. An Fac med 2013;74(4):279-83. <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v74n4/a03v74n4.pdf>
- Prior R. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. Am J Clin Nutr.2003;78:570-578. DOI: 10.1093/ajcn/78.3.570S
- Hung H, Josphipura K, Jiang R, Hu F, Hunter D, Smith W, et al. Fruit and vegetable intake risk of major chornic disease. J Natl cancer Inst.2004;96:1577-1584. Disponible: <https://doi.org/10.1093/jnci/djh296>
- Hardy G. Nutraceutical and functional foods: introduction and meaning. Nutrition.2000;16:688-689. DOI: 10.1016/s0899-9007(00)00332-4
- Hall J y Hall M. Guyton y Hall, Tratado de Fisiología Medica. 14ª. Elsevier Masson. 2021.
- Ncibi S, Othman MB, Akacha A, Krifi MN, Zorgio L. *Opuntia ficus indica* extract protects against chlorpyrifos-induced damage on mice liver. Food and Chemical Toxicology.2008;46: 797 – 802. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.08.047>
- Arnao A, Suárez S, Trabuco J, Cisneros R, Rodrigo M. Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Smalanthus sonchifolius* (yacón) en un modelo de intoxicación con acetaminofén. An Fac Med;2012;73(3):238-244. Disponible: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v73n3/a12v73n3.pdf>
- Santa Cruz-Vega K, Huamán-Gutiérrez O. Efecto de la harina de camu camu sobre el daño hepático inducido por acetaminofén en ratones. An Fac med. 2021;82(2):140-5. Disponible: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v82n2/1025-5583-afm-82-02-00140.pdf>
- Rosario P. Efecto protector de la almendra de semillas de Cucurbita ficifolia Bouché (calabaza blanca) en el daño hepático inducido por paracetamol en ratones. [Título Profesional de Licenciado en Nutrición]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú. 2019. Disponible: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/backend/api/core/bitstreams/c2704041-1058-430b-a8de-fff3f412c74f/content>
- Dash D, Yeligar C, Nayak S, Ghosh T, Rajalingam D, Sengupta P, et al. 2007 Evaluation of hepatoprotective and antioxidant activity of *Ichnocarpus frutescens* (Linn.) R.Br. on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. Trop J Pharm Res;6(3): 755-765. Disponible: <https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/60298/1/pr07017.pdf>
- Troncoso L, Guija E. Efecto antioxidante y hepatoprotector del *Petroselinum sativum* (perejil) en ratas, con intoxicación hepática inducida por paracetamol. An fac med, 2007.68(4), 333-343. Disponible: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v68n4/a08v68n4.pdf>
- Dueñas A, Dueñas R y Pérez J. Enfermedades por tóxicos: intoxicaciones agudas más frecuentes por medicamentos y drogas Medicine. 2018;12(69):4043-54. Doi: <https://10.1016/j.med.2018.11.021>
- Sumaya M, Cruz S, Madrigal E, García J, Cariño R, Cruz N, et al. Betalain, acid ascorbic, phenolic contents and antioxidants properties of purple, red yellow and White cactus pears. Int. J. Mol. Sci;2011.12:6452-6468. doi: 10.3390/ijms12106452

24. Figueroa I, Martínez M, Rodríguez E, Colinas M, Valle S, Ramírez S, et al. Contenido de pigmentos, otros compuestos y capacidad antioxidante en 12 cultivares de Tuna (*Opuntia* spp). De México. *Agrociencia*;2010.44(7):763-771. Disponible: <https://www.scielo.org.mx/pdf/agro/v44n7/v44n7a3.pdf>
25. Tesoriere L, Butera D, Pintaudi A, Allegra M, Livrea M. Supplementation with cactus pear (*Opuntia ficus indica*) fruit decreases oxidative stress in healthy humans: a comparative study with vitamin C. *Am. J. Clin. Nutr*;2004.80(2):391-395. DOI: 10.1093/ajcn/80.2.391
26. Mendoza C, El Abed Y, Márquez Y, Meléndez C, López de Ortega A y Matheus N. La Vitamina C y su Efecto Protector Hepático. *Revista del colegio de médicos Veterinarios del estado Lara Barquisimeto-Venezuela*. 2015.10(2). Disponible: <https://revistacmvj.jimdo-free.com/suscripci%C3%B3n/volumen-10/vitamina-c/>
27. Kurahashi T, Lee J, Nabeshima A, Homma T, Sil Kang E, Saito Y, et al. (2016). Ascorbic acid prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice by ameliorating glutathione recovery and autophagy. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016.604.36-46. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.06.004>