

# Efecto hepatoprotector de la almendra de semilla *Cucurbita maxima* (zapallo macre) frente a la toxicidad con paracetamol en ratas

## Hepatoprotective effect of *Cucurbita maxima* (macre squash) seed kernel against paracetamol toxicity in rats

José Benjamin CABALLERO CALAMPA<sup>1</sup>, Cesar Adolfo FLORES VALLE<sup>2</sup>, Oscar Gabriel PAJUELO RÍOS<sup>2</sup>, Grace Yanella CABREJOS SILVA<sup>3</sup>, Oscar Gustavo HUAMÁN-GUTIÉRREZ<sup>4</sup>

1 Hospital Nacional Hipólito Unanue – Escuela Profesional de Nutrición - Universidad Nacional Mayor de San Marcos

2 Escuela Profesional de Nutrición – Facultad de Medicina - Universidad Nacional Mayor de San Marcos

3 Escuela de Enfermería - Universidad Peruana los Andes. Maestría en Gestión de los Servicios de la Salud - Universidad Cesar Vallejo

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

Recibido: 26/marzo/2025. Aceptado: 26/mayo/2025.

### RESUMEN

**Objetivos:** El presente estudio tiene por objetivo determinar el efecto hepatoprotector de la suspensión de almendra de semilla de *Cucurbita máxima*, en ratas sometidas a un tratamiento con paracetamol.

**Materiales y métodos:** tipo de estudio analítico, experimental, transversal y prospectivo; se empleó 48 ratas Holtzman machos adultos de 2 meses de edad, con peso de  $225 \pm 24.7g$ . Se utilizaron las almendras de semillas de *Cucurbita maxima* (zapallo macre), la cual se obtuvo retirando el epispermo y la cutícula que rodea el endospermo de la semilla, consiguiendo la almendra del zapallo, este fue triturado en mortero y suspendido en agua destilada. Las ratas fueron distribuidas de forma aleatoria en seis grupos (n=8). Los cuales recibieron los siguientes tratamientos por diez días, vía peroral: grupos I y II: suero fisiológico 10mL/kg; grupo III: sili-marina 100mg/kg; grupo IV: 50mg/kg; grupo V: 300mg/kg y grupo VI: 800mg/kg de suspensión de almendra de semilla, *Cucurbita maxima*. Al sexto día de tratamiento los grupos del II al VI recibieron paracetamol a 400mg/kg vía peroral, con

una hora de diferencia del tratamiento anterior, hasta completar los diez días.

**Resultados:** La suspensión de almendra de semilla de *Cucurbita maxima* ejerció un efecto hepatoprotector, esto se evidenció en los indicadores enzimáticos (ALT y AST), albúmina, proteínas totales y TBARS en hígado; e histopatológicamente mostró una restauración de las lesiones inducidas por paracetamol.

**Conclusiones:** La almendra de semilla de *Cucurbita maxima* (zapallo macre) ejerce un efecto hepatoprotector.

### PALABRAS CLAVE

Planta medicina. Paracetamol. Hepatoprotección. *Cucurbita máxima*.

### ABSTRACT

**Objectives:** The present study aims to determine the hepatoprotective effect of *Cucurbita máxima* seed kernel suspension in rats subjected to treatment with paracetamol.

**Materials and methods:** analytical, experimental, cross-sectional and prospective type of study; 48 adult male Holtzman rats of 2 months of age, weighing  $225 \pm 24.7g$  were used. The seed kernels of *Cucurbita maxima* (pumpkin macre) were used, which was obtained by removing the episperm and cuticle that surrounds the endosperm of the seed,

### Correspondencia:

José Antonio Benjamin Caballero Calampa  
jabcc12@gmail.com

obtaining the pumpkin kernel, which was crushed in a mortar and suspended in distilled water. The rats were randomly distributed into six groups (n=8). They received the following treatments for ten days, via peroral route: groups I and II: physiological saline 10mL/kg; group III: silymarin 100mg/kg; group IV: 50mg/kg; group V: 300mg/kg and group VI: 800mg/kg of seed kernel suspension, *Cucurbita maxima*. On the sixth day of treatment, groups II to VI received paracetamol at 400mg/kg peroral, one hour apart from the previous treatment, until completing the ten days.

**Results:** *Cucurbita maxima* seed kernel suspension exerted a hepatoprotective effect, as evidenced by enzymatic indicators (ALT and AST), albumin, total proteins and TBARS in liver; and histopathologically showed a restoration of paracetamol-induced lesions.

**Conclusions:** *Cucurbita maxima* (zapallo macre) seed kernel exerts a hepatoprotective effect.

## KEYWORDS

Medicinal plant. Paracetamol. Hepatoprotection. *Cucurbita maxima*.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas crónicas producen elevados costos al sistema sanitario, que van aumentando a medida que la hepatopatía va avanzando, esto unido al hecho de que las enfermedades del hígado constituyen un problema creciente en todo el mundo<sup>1</sup>. En el Perú es una de las principales causas de mortalidad; la cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas del hígado pasaron de la ubicación 10 en el ranking de las principales causas de mortalidad en 1986, a ocupar el puesto 5 en el 2015<sup>2</sup>; lo que conlleva a que este tipo de enfermedades crónicas hepáticas sea una carga significativa para el sistema de salud.

En las patologías hepáticas crónicas los tejidos, células, estructuras y funciones del hígado están alteradas, el daño puede ser provocado por microorganismos (bacterias, virus y parásitos)<sup>3,4</sup>, enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmunitaria y cirrosis biliar primaria)<sup>5</sup>, sustancias tóxicas como el tetracloruro de carbono, la tioacetamida o también por medicamentos como el paracetamol<sup>6,7</sup>.

Entonces es importante identificar tratamientos alternativos para tratar las enfermedades hepáticas. Los productos naturales proporcionan nuevos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer, la inflamación y la enfermedad hepática; ya que estos contienen compuestos antioxidantes, como las  $\beta$ -carotenos, polifenoles, vitaminas, ácidos grasos poliinsaturados y aminoácidos<sup>8</sup>, cuyo consumo regular puede ayudar a prevenir enfermedades crónicas degenerativas.

El género *Cucurbita* es nativo del continente americano. Incluye cerca de 27 especies y son cultivadas principalmente

para el consumo de sus frutos en estado maduro o inmaduro. Pero también se consumen otras partes de la planta como las hojas, las flores y las semillas de los frutos<sup>9</sup>. Las semillas de la *Cucurbita maxima* tienen un perfil notable de aminoácidos, al igual que una actividad antioxidante que podrían ser útiles para obtener beneficios particulares para la salud<sup>10,11</sup>.

A la luz de estos datos, este artículo tiene como objetivo determinar el efecto hepatoprotector y la actividad antioxidante de las almendras de las semillas de *cucurbita maxima*, para la prevención y el tratamiento de la enfermedad hepática.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue analítico experimental, con grupo control y posprueba.

La recolección de las semillas de zapallo fue realizada en el mercado Mayorista de la Parada del distrito de La Victoria-Lima.

La **suspensión de la almendra** se obtuvo retirando el epispermo y la cutícula que rodea el endospermo de la semilla, obteniéndose la almendra *Cucurbita máxima* (zapallo); la almendra fue triturada en mortero de porcelana y almacenada en botella de color ámbar a temperatura de 5°C, dicho proceso se realizó cada día del tratamiento.

Los animales fueron adquiridos del bioterio de la Universidad Agraria la Molina, los cuales fueron mantenidos por un periodo de aclimatación de 7 días, con alimentación balanceada y agua *ad libitum*.

La **inducción a la hepatotoxicidad** por paracetamol fue realizada según el protocolo elaborado por Gibson y col. Las ratas fueron distribuidas de forma aleatoria en seis grupos (n=8). Los cuales recibieron los siguientes tratamientos, por diez días, vía peroral:

- Grupo I: suero fisiológico 10 mL/kg
- Grupos II: suero fisiológico 10 mL/kg;
- Grupo III: silimarina 100 mg/kg
- Grupo IV: almendra de semilla 50 mg/kg
- Grupo V: almendra de semilla 300 mg/kg
- Grupo VI: almendra de semilla 800 mg/kg

Al sexto día de tratamiento los grupos del II al VI recibieron paracetamol a 400 mg/kg vía peroral, con una hora de diferencia del tratamiento anterior, hasta completar los diez días.

Terminado el tratamiento los animales fueron anestesiados con vapor de éter dietílico, luego se extrajo sangre por punción cardiaca, el cual fue centrifugado a 3000 rpm para obtener el suero, en donde se determinó:

- Actividad de la Aspartato aminotransferasa (AST) según Raitman S y Franke

- Actividad de la Alanina Aminotransferasa (ALT) Según Raitman S y Frankel
- Determinación de bilirrubina, directa, indirecta y total según el método de Wat Albumina sérica según el método de Bromo Cresol.
- Proteínas totales por método de Biuret.
- Especies reactivas al ácido 2-tiobarbitúrico. Según el método de Buege J. Aust S.

Luego se realizó laparotomía se extrajo el hígado, que fue lavado y pesado. Del lóbulo mayor se seccionó dos porciones para el análisis de lipoperoxidación y el otro para el estudio histológico, el cual fue conservado en formol en solución isotónica de NaCl, la evaluación fue realizada por un Médico anatómo-patológico.

En el análisis de datos, estos fueron ordenados y analizados aplicándose los estadísticos descriptivos como la media o promedio aritmético, la desviación estándar y la variación porcentual. Se le realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, Al tener la muestra una distribución normal se aplicaron las pruebas de análisis de varianza. Los datos se analizaron por grupo, comparándose el grupo control positivo con los grupos tratados referente a todas las variables, utilizando medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar).

La presente investigación cumplió con los principios éticos recomendado por Cardozo y Mrad (2008) y lo descrito por Russell y Burch (1959) en los principios de las tres R (reducir, refinar y reemplazar), para los trabajos de investigación en animales de experimentación.

## RESULTADOS

La administración a diferentes dosis de almendra de *Cucurbita maxima* redujo significativamente la actividad de las enzimas ALT, AST y la relación AST/ALT, como también, los niveles de lipoperoxidación en suero y tejido hepático, comparado con el grupo II.

La dosis media de almendra de *Cucurbita maxima* (300 mg/kg + paracetamol) disminuyó los valores de bilirrubina directa y el porcentaje de esta en forma significativa,  $p < 0,05$ , sin alcanzar los valores del grupo III (silimarina 100 mg/kg + paracetamol); sin embargo, al suministrar la alta dosis (800mg/kg + paracetamol) se observó una disminución significativa de estos indicadores alcanzando los valores del grupo III (silimarina + paracetamol).

Proteínas totales y albúmina sérica: La administración de la dosis media y alta de almendra de *Cucurbita maxima* en los grupos V ( $p < 0.01$ ) y VI ( $p < 0.05$ ) aumentaron de forma significativa los niveles de albúmina; observándose un incremento de la concentración de albúmina mayor al del grupo III.

En relación con los niveles de proteínas totales en los grupos IV, V, VI se observó un aumento significativo, en comparación con el grupo II, estos valores también llegaron a ser mayores al grupo III.

La administración de almendra de *Cucurbita maxima* a la dosis de 300mg/kg más paracetamol alcanzo niveles significativos en el porcentaje de albúmina y en la relación albúmina/globulinas al contrastarlo con el grupo III,  $p < 0.01$ .

**Tabla 1.** Transaminasas y lipoperoxidación sérico y tejido hepático en ratas

Grupo – tratamiento	ALT (U/L)	AST(U/L)	AST/ALT	Lipoperoxidación suero ( $\mu\text{M/g}$ )	Lipoperoxidación hígado ( $\mu\text{M/g}$ )
	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE
Grupo I: suero fisiológico (SF)	10,9 $\pm$ 0,8 <sup>a</sup>	9,9 $\pm$ 0,6 <sup>a</sup>	0,92 $\pm$ 0,10 <sup>a</sup>	14,9 $\pm$ 1,2 <sup>a</sup>	2,9 $\pm$ 0,7 <sup>a</sup>
Grupo II: SF + paracetamol	55,4 $\pm$ 3,4	36,7 $\pm$ 2,6	0,67 $\pm$ 0,07	32,8 $\pm$ 2,8	5,7 $\pm$ 1,6
Grupo III: silimarina + paracetamol	15,6 $\pm$ 1,4 <sup>a</sup>	12,3 $\pm$ 1,4 <sup>a</sup>	0,80 $\pm$ 0,14 <sup>b</sup>	14,6 $\pm$ 1,8 <sup>a</sup>	2,5 $\pm$ 0,3 <sup>a</sup>
Grupo IV: ACM50 + paracetamol	20,3 $\pm$ 2,3 <sup>ac</sup>	16,4 $\pm$ 6,0 <sup>a</sup>	0,82 $\pm$ 0,32	5,4 $\pm$ 1,1 <sup>ac</sup>	6,8 $\pm$ 0,7
Grupo V: ACM300 + paracetamol	24,9 $\pm$ 2,6 <sup>ac</sup>	22,6 $\pm$ 1,0 <sup>ac</sup>	0,91 $\pm$ 0,10 <sup>a</sup>	7,6 $\pm$ 1,3 <sup>ac</sup>	6,9 $\pm$ 1,3
Grupo VI: ACM800 + paracetamol	24,0 $\pm$ 9,9 <sup>a</sup>	26,6 $\pm$ 7,7 <sup>bc</sup>	1,20 $\pm$ 0,47 <sup>b</sup>	2,7 $\pm$ 0,7 <sup>ac</sup>	6,3 $\pm$ 2,3

Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ). ANOVA ( $p < 0,05$ ). Tukey. ACM: almendra de *Cucurbita maxima*.

(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.

**Tabla 2.** Niveles séricos de las fracciones de bilirrubina en ratas

Grupo - tratamiento	Directa (mg/L)	Indirecta (mg/L)	Total (mg/L)	% de bilirrubina directa
	Media ±DE	Media ±DE	Media ±DE	Media ±DE
Grupo I: suero fisiológico (SF)	0,68 ± 0,21 <sup>a</sup>	3,40 ± 0,29	4,08 ± 0,32 <sup>a</sup>	16,60 ± 4,79 <sup>a</sup>
Grupo II: SF + paracetamol	2,10 ± 0,35	3,01 ± 0,99	5,10 ± 0,76	42,17 ± 9,36
Grupo III: silimarina + paracetamol	1,25 ± 0,20 <sup>b</sup>	3,40 ± 0,25	4,65 ± 0,33	26,77 ± 3,40 <sup>a</sup>
Grupo IV: ACM50 + paracetamol	2,06 ± 0,26	5,26 ± 1,45 <sup>ac</sup>	7,32 ± 1,46 <sup>bd</sup>	29,13 ± 6,66 <sup>a</sup>
Grupo V: ACM 3000 + paracetamol	1,46 ± 0,53 <sup>b</sup>	3,35 ± 0,47	4,81 ± 0,76	29,90 ± 7,09 <sup>b</sup>
Grupo VI: ACM 800 + paracetamol	0,74 ± 0,34 <sup>ac</sup>	2,86 ± 0,83	3,60 ± 1,11	20,13 ± 4,34 <sup>ac</sup>

Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ). ANOVA ( $p < 0,05$ ). Tukey. ACM: almendra de *Cucurbita maxima*.

(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.

**Tabla 3.** Niveles de albúmina y proteínas totales sérico en ratas

Grupos – tratamientos	Albúmina (g/dL)	Proteínas totales (g/dL)	% de albúmina	Albúmina/Globulinas
	Media ±DE	Media ±DE	Media ±DE	Media ±DE
Grupo I: suero fisiológico (SF)	3,36 ± 0,14 <sup>a</sup>	6,09 ± 0,29 <sup>b</sup>	55,16 ± 1,72 <sup>a</sup>	1,23 ± 0,09 <sup>a</sup>
Grupo II: SF + paracetamol	2,82 ± 0,36	5,68 ± 0,40	49,48 ± 4,32	0,99 ± 0,17
Grupo III: silimarina + paracetamol	2,98 ± 0,17	5,77 ± 0,19	51,62 ± 1,58	1,07 ± 0,07
Grupo IV: ACM50 + paracetamol	2,99 ± 0,16	6,27 ± 0,31 <sup>ac</sup>	47,77 ± 2,25 <sup>c</sup>	0,92 ± 0,08 <sup>c</sup>
Grupo V: ACM 3000 + paracetamol	3,75 ± 0,42 <sup>ac</sup>	7,30 ± 0,67 <sup>ac</sup>	51,67 ± 6,61	1,10 ± 0,28
Grupo VI: ACM 800 + paracetamol	3,45 ± 0,47 <sup>b</sup>	7,25 ± 1,17 <sup>bd</sup>	48,01 ± 4,49	0,93 ± 0,15

Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ). ANOVA ( $p < 0,05$ ). Tukey. ACM: almendra de *Cucurbita maxima*.

(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.

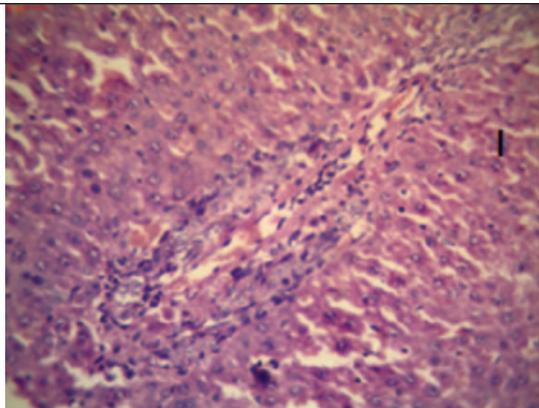
### Descripción histopatológica

**Grupo I:** Los cortes histológicos presentaron una estructura conservada de las columnas de hepatocitos, los vasos sanguíneos (venas y arterias) con apariencia normal, canalículos biliares libres y los hepatocitos presentaron una buena delimitación, con algunas células picnóticas.

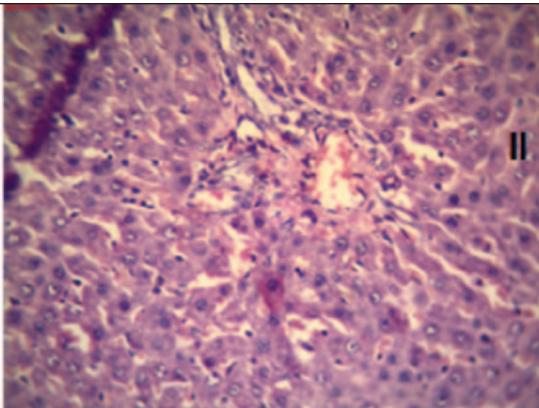
**Grupo II:** Algunos cortes presentan alteraciones en las columnas de hepatocitos por edema, con una ligera presencia de células de Kupffer. En una de las láminas se observó un aumento considerable de linfocitos y macrófagos y presencia de células marcadamente picnóticas, también hubo evidencia de reacción fibrótica central.

**Grupo III:** Se evidenció una buena organización de las columnas de hepatocitos, el espacio de Kiernan se encontró conservado con una alta presencia de células Kupffer. Los hepatocitos y el núcleo con apariencia normal, sin embargo, algunas láminas presentan una ligera infiltración linfocitaria. Los vasos normales y el canalículo biliar libre de congestión.

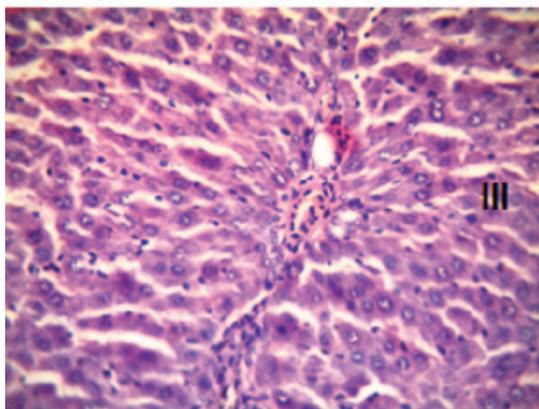
**Grupo IV:** En las láminas se observó una moderada alteración de la parte terminal de la columna del hepatocito, el espacio de Kiernan estrecho por congestión debido a edema en los conductos biliares, algunos cortes presentaron arterias engrosadas y venas con congestión, los conductos biliares se mostraron edematosos y obstruidos, también



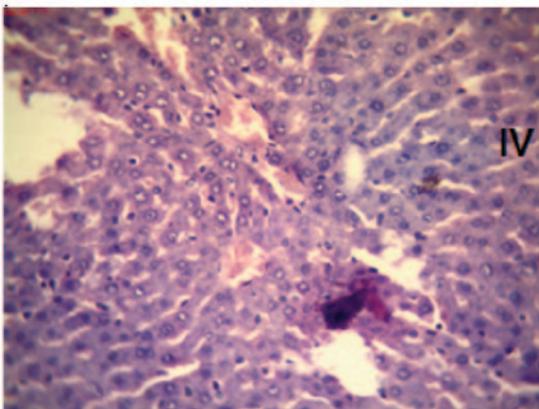
Grupo I: Estructura conservada, presencia de 12 células de Kupffer, canalículo biliar libre, hepatocitos bien delimitados. Buena proporción entre núcleo y citoplasma. H-E 40X.



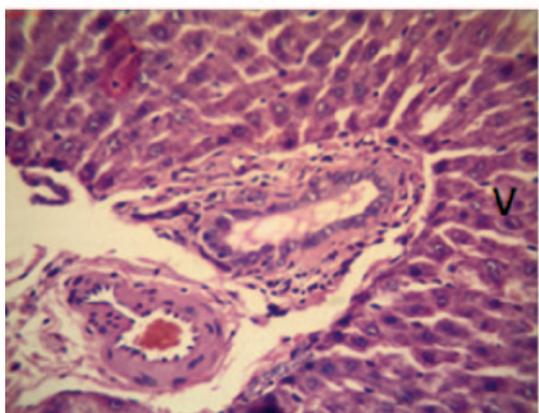
Grupo II: Existe cierto desorden periespacial. Canalículos biliares sinuosos. Insipiente reacción fibrótica central. 20 células de Kupffer. Algunos núcleos marcadamente picnóticos. H-E 40X.



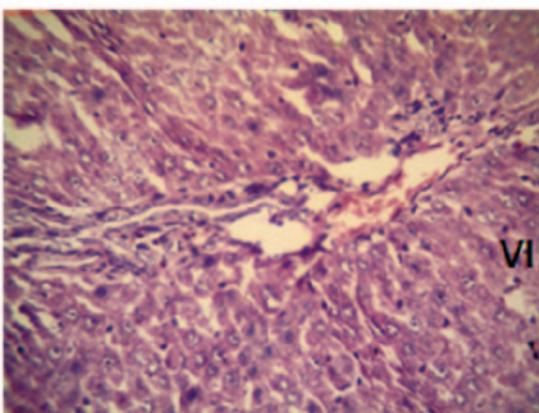
Grupo III: Presenta orden en las columnas de los hepatocitos, aumento de células de Kupffer, canalículos biliares libres, buena proporción entre núcleo y citoplasma, infiltración linfocitaria en el rango de lo normal. H-E 40X.



Grupo IV: Fusión de la parte terminal de los hepatocitos. Células de Kupffer escasas. Cariorrhexis 40 x campo, discreta filtración de linfocitos. H-E 40X.



Grupo V: Discreta alteración de las columnas de los hepatocitos, engrosamiento de las paredes de las arterias, congestión de las venas, discreto edema de los conductos biliares. En otras láminas presenta cariorrhexis. H-E 40X.



Grupo VI: Alteración leve de las columnas de hepatocitos. Vasos y conductos biliares conservados, buena proporción entre núcleo y citosol en buena proporción, algunos núcleos con cariorrhexis. H-E 40X.

**Figura 1.** Microfotografía del tejido hepático de ratas

mostraron, en el núcleo de los hepatocitos cariorexis; en algunas de las láminas se observó una discreta infiltración de linfocitos.

**Grupo V:** Se evidenció una elevada desorganización de la citoarquitectura, confusión de las columnas en la región media, algunas arterias engrosadas con predominancia de congestión venosa, algunos canalículos biliares presentaron edemas y en uno de ellos rodeados por células de Kupffer, se observó en algunos hepatocitos microvascularización y edemas a nivel del núcleo, se evidenció cariólisis y cariorxis, la mayoría de estas células se mostraron picnóticas, con presencia de reunión de polimorfos nucleares.

**Grupo VI:** Algunos cortes presentaron leves alteraciones, con gran cantidad de células de Kupffer, los vasos sanguíneos (arteria y venas) con apariencia normal, canalículos biliares conservados y libres, algunos hepatocitos alargados la mayoría con una proporción normal de núcleo y citosol; con presencia escasa de cariorexis.

## DISCUSIÓN

El presente trabajo se administró paracetamol a dosis de 400 mg/kg, el cual causó una disfunción hepática que desencadenó en una serie de alteraciones bioquímicas y celulares, esto se evidenció en el incremento de las transaminasas (ALT y AST) niveles de bilirrubina directa y total, especies reactivas al ácido 2-tiobarbitúrico (TBARS) tanto en suero, tejido hepático y masa del tejido (expresado en índice hepático); junto con una caída de los niveles de albúmina, proteína total sérica y de la relación albúmina/globulinas. Estos cambios en los indicadores hepáticos inducidos por paracetamol también fueron reportados en los estudios de Mervat<sup>12</sup> Koshurba<sup>13</sup> y Saleem<sup>14</sup>.

El paracetamol es metabolizado en el hígado principalmente a través de las vías de glucuronidación y sulfatación, vías que permiten su transformación segura en dosis terapéuticas. Sin embargo, cuando la capacidad de estas rutas se satura, el paracetamol es metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P450, produciendo el metabolito reactivo *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI)<sup>15,16</sup>. Este metabolito es neutralizado por el glutatión (GSH), pero cuando el glutatión se agota, la NAPQI ya no se puede metabolizar y se une covalentemente a lípidos y proteínas celulares que generan la producción de radicales libres<sup>17</sup>. El daño resultante activa vías proinflamatorias que contribuyen a una respuesta inflamatoria exacerbada, este entorno potencia la necrosis y la apoptosis de los hepatocitos, lo que se refleja en el aumento de enzimas hepáticas (ALT y AST)<sup>18</sup>.

En nuestro estudio se observó que el tratamiento con la suspensión de almendra de semilla redujo significativamente los niveles de TBARS (lipoperoxidación) en el hígado, más que el tratamiento con silimarina. Sin embargo, los niveles de TBARS en suero aumentaron ligeramente, aunque sin signifi-

cancia estadística. La disminución de TBARS en el hígado podría atribuirse a los carotenoides y flavonoides de la suspensión, que actúan como antioxidantes al interferir en la propagación de radicales libres; esto concuerda con los análisis realizados a los aceites de semillas de cucurbitáceas en donde encontraron una alta cantidad de lípidos con predominio de ácidos grasos insaturados (linoleico y linolénico) y rica en tocoferoles, siendo abundante el  $\gamma$ -tocoferol<sup>19-21</sup>; junto con vitamina E<sup>20</sup>.

En relación con los indicadores hepáticos, se observó que la dosis baja de la suspensión (50 mg/kg) redujo significativamente los niveles de AST y ALT, mientras que la dosis media (300 mg/kg) redujo la bilirrubina total y directa, de forma significativa. La dosis alta (800 mg/kg) mostró una disminución en la bilirrubina total y fraccionada comparable al grupo silimarina, sugiriendo un efecto hepatoprotector superior frente al daño hepático inducido por paracetamol. Además, las dosis media y alta de la suspensión de semilla incrementaron significativamente los niveles de albúmina, en mayor medida que el grupo silimarina; estos cambios en los indicadores hepáticos podrían estar relacionados a las altas reservas de fitoquímicos que actúan como una rica fuente de antioxidantes; como las cucurbitacinas, las saponinas, los carotenoides, los fitoesteroles y los polifenoles. Estos fitocomponentes podrían ser los responsables de los efectos hepatoprotectores<sup>22,20</sup>. Asimismo estos efectos también fueron reportados en un estudio realizado por Kalaivani en el 2023, donde analizaron el efecto del aceite de semilla de *Cucurbita maxima*, en el estrés oxidativo asociado con obesidad inducida por una dieta alta en grasas en ratas, en donde hallaron que las ratas obesas suplementadas con el aceite durante 30 días, mostraron mejoras en los marcadores de glucosa, lípidos y antioxidantes, además de una reducción del estrés oxidativo<sup>23</sup>; Vasudhevan y Col. mostraron que los alcaloides que contiene las semillas de *Cucurbita maxima* tienen un alto efecto protector sobre los eritrocitos y leucocitos contra el estrés oxidativo inducido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>24</sup>.

En otro trabajo en el cual se evaluó funciones relacionadas con el sistema nervioso central; los ratones que recibieron extractos de etanol de *Cucurbita maxima* durante 30 días, mostraron efectos ansiolíticos, antidepresivos y mejora de la memoria, dichos efectos estarían asociados a los metabolitos como la cucurbitacina, beta-sitosterol y otros antioxidantes presentes en las semillas<sup>25</sup>; estos resultados de neuroprotección también lo menciona G. Neelamma en un estudio realizado en ratas con desmielinización inducida por bromuro de etidio; se observó que la administración del extracto de semillas de *Cucurbita maxima* durante 28 días produjo un efecto neuroprotector. Los análisis histopatológicos y bioquímicos revelaron mejoras en la fuerza y coordinación muscular, superando al tratamiento estándar<sup>26</sup>.

En el presente trabajo se observan cambios histopatológicos; las ratas tratadas con la suspensión de almendras de se-

millas de *Cucurbita maxima*, mostró una leve mejoría en las dosis bajas y medias, reflejada en la arquitectura histológica del hígado con un grado leve de degeneración y necrosis. Sin embargo, en la dosis alta (800 mg/kg), hubo una mejoría considerable, con una disminución de células de Kupffer, sin congestión en los vasos sanguíneos y canalículos biliares; esto podría estar relacionado a las propiedades citoprotectoras sistémicas que posee las semillas de *Cucurbita maxima*<sup>23,26,27</sup> junto con las cualidades antiplaquetaria<sup>28</sup>, y a su actividad antiinflamatoria<sup>29</sup>, que reducirán los marcadores inflamatorios y aumentando la actividad fagocítica.

## CONCLUSIONES

La suspensión de semilla de zapallo macre (*Cucurbita maxima*) mostró un efecto hepatoprotector frente a daños por paracetamol, reduciendo los marcadores de daño hepático a nivel sérico (ALT, AST, TBARS y bilirrubinas) y aumentando la albúmina. Aunque menos efectiva que la silimarina en algunos aspectos, en otros la superó. Estos resultados sugieren que la suspensión de semilla de zapallo macre podría ejercer un efecto protector sobre el hígado.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio se llevó a cabo utilizando un diseño experimental en animales, por esta razón, sus resultados no pueden extrapolarse directamente a seres humanos, sin embargo, los hallazgos sugieren un posible efecto protector.

## BIBLIOGRAFÍA

- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2018. [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/320980/An%C3%A1lisis\\_de\\_las\\_causas\\_de\\_mortalidad\\_en\\_el\\_Per%C3%BA\\_1986\\_-\\_201520190613-19707-1rnxid0.pdf?v=1560469668](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/320980/An%C3%A1lisis_de_las_causas_de_mortalidad_en_el_Per%C3%BA_1986_-_201520190613-19707-1rnxid0.pdf?v=1560469668)
- Ali S, Prakash S, Murali A. Hepatic manifestations of nonhepatotropic infectious agents including severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, adenovirus, herpes simplex virus, and *Coxiella burnetii*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):383–402.
- Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver – epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021. 75(1):202-218. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.015
- Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Hepatitis autoimmune. *Cellular & Molecular Immunology*. 2022; 19:158–176; <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00768-8>
- Mohi-ud-din R, Mir R, Sawhney G, Dar M, Bhat Z. Possible pathways of hepatotoxicity caused by chemical agents. *Curr Drug Metab*. 2019;20(11):867-879. DOI: 10.2174/1389200220666191105121653
- Chen W. Thioacetamide-induced liver fibrosis is reduced in humanized immune system mice. *J Immunol*. 2023. 210, supplement 1. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.210.Supp.229.26>
- Luvián-Morales J, Varela-Castillo F, Flores-Cisneros L, Cetina-Pérez L, Castro-Eguiluz D. Functional foods modulating inflammation and metabolism in chronic diseases: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;62(16):4371–4392. DOI: 10.1080/10408398.2021.1875189
- López-Anido F. Cultivar-groups in *Cucurbita maxima* Duchesne: diversity and possible domestication pathways. 2021.
- Wahid S, Alqahtani A, Khan R. Analgesic and anti-inflammatory effects and safety profile of *Cucurbita maxima* and *Cucumis sativus* seeds. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(8):4334–4341. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.020>
- Montesano D, Blasi F, Simonetti M, Santini A, Cossignani L. Chemical and nutritional characterization of seed oil from *Cucurbita maxima* L. (var. Berrettina) pumpkin. *Foods*. 2018; 7(3),30; DOI: <https://doi.org/10.3390/foods7030030>
- Taha M, Kamal A, Ibrahim D. Possible protective effect of olive leaves extract on paracetamol induced hepatotoxicity in male albino rats. *Biosci J*. 2020;36(1); 245-255. DOI: <https://doi.org/10.14393/BJ-v36n1a2020-49960>
- Koshurba I, Chykh M, Hladkykh F, Komorovsky R, Marchenko M. Role of cryopreserved placenta extract in prevention and treatment of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Scr Med* 2023;54(2):133-9. DOI: 10.5937/scriptamed54-44663
- Saleem M, Nain H, Akhtar M, Saleem A, Saadullah M, Mobashar A, et al. Protective effect of *Heliotropium strigosum* 70% aqueous methanolic extract against paracetamol induced hepatotoxicity in mice. *Pak J Pharm Sci*. 2021;34(2 Suppl):693–698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34275804/>
- Li, J., Chiew, A., Isbister, G., & Duffull, S. Sulfate conjugation may be the key to hepatotoxicity in paracetamol overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 2020. 87(5), 2392 - 2396. DOI: 10.1111/bcp.14642
- Prescott LF. Drug conjugation in clinical toxicology. *Biochem Soc Trans*; 1984. 12(1): 96-99. <https://doi.org/10.1042/bst0120096>
- Chiew, A., Isbister, G., Stathakis, P., Isoardi, K., Page, C., Ress, K., Chan, B., & Buckley, N. Acetaminophen Metabolites on Presentation Following an Acute Acetaminophen Overdose (ATOM-7). *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 2023. 113(6). DOI: 10.1002/cpt.2888
- Chidiac, A., Buckley, N., Noghrehchi, F., & Cairns, R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*; 2023. 19, 297 - 317. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>
- Amin, M., Islam, T., Mostofa, F., Uddin, M., Rahman, M., & Satter, M. Comparative assessment of the physicochemical and biochemical properties of native and hybrid varieties of pumpkin seed and seed oil (*Cucurbita maxima* Linn.). *Heliyon* 5 (2019) e02994. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02994>

20. Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Çapanoğlu, E., Adrar, N., Catalkaya, G., Shaheen, S., er, M., Giri, L., Suyal, R., Jugran, A., Calina, D., Docea, A., Kamiloglu, S., Kregiel, D., Antolak, H., Pawlikowska, E., Sen, S., Acharya, K., Bashiry, M., Selamoğlu, Z., Martorell, M., Sharopov, F., Martins, N., Namiesnik, J., & Cho, W. Cucurbita Plants: From Farm to Industry. Applied Sciences. Appl. Sci. 2019, 9, 3387. doi: 10.3390/app9163387
21. Fedko, M., Kmiecik, D., Siger, A., Kulczyński, B., Przeor, M., & Kobus-Cisowska, J. Comparative characteristics of oil composition in seeds of 31 Cucurbita varieties. Journal of Food Measurement and Characterization. 2020. DOI: 10.1007/s11694-019-00339-6
22. Salehi, B., Quispe, C., Sharifi-Rad, J., Giri, L., Suyal, R., Jugran, A., Zucca, P., Rescigno, A., Peddio, S., Bobiş, O., Moise, A., Leyva-Gómez, G., Prado-Audelo, M., Cortés, H., Iriti, M., Martorell, M., Cruz-Martins, N., Kumar, M., & Zam, W. Antioxidant potential of family Cucurbitaceae with special emphasis on Cucurbita genus: A key to alleviate oxidative stress-mediated disorders. Phytotherapy Research. 2021;35(7):3533-3557. DOI: 10.1002/ptr.7045
23. Kalaivani, A., Vadivukkarasi, S., Uddandrao, V., & Saravanan, G. Attenuation of Obesity-Associated Oxidative Stress by Cucurbita maxima Seed Oil in High Fat Diet-Induced Obese Rats, J Food Biochem. 2020;00:305-316. DOI: 10.1002/ptr.7045
24. Vasudhevan, P., Manikandan, M., Thangavel, P., & Vadivukkarasi, S. Characterization of partially purified alkaloids from Cucurbita maxima seed and evaluation of their antioxidant activity in human erythrocytes and leukocytes. J Food Biochem. 2020;00:e13225. DOI: 10.1111/jfbc.13225
25. Wahid, S., Alqahtani, A., & Khan, R. Cucurbita maxima Seeds Reduce Anxiety and Depression and Improve Memory. Behavioural Neurology. 2023. Volume 23. DOI: 10.1155/2023/7509937
26. G. Neelamma, B. Duraiswamy, Nehru Sai Suresh, Ch. Vadivelan, R. Sandhya, Ch. Justin. Evaluation of Protective Neuro Pharmacological Activity of seeds of Cucurbita maxima against Ethidium Bromide Induced Demyelination in Rat Model. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2018.48(2), 83-91.
27. Lemus-Mondaca, R., Marín, J., Rivas, J., Sanhueza, L., Soto, Y., Vera, N., & Puente-Díaz, L. Pumpkin seeds (Cucurbita maxima). A review of functional attributes and by-products, Revista chilena de nutrición. 2019. 46(6):783-791. DOI: 10.4067/S0717-75182019000600783
28. Sanzana, S., Rodríguez, L., Barrionuevo, H., Poblete, C., Júnior, M., Fuentes, E., & Palomo, I. Antiplatelet Activity of Cucurbita maxima. Journal of medicinal food. 2021;24(11):1197-1205. doi: 10.1089/jmf.2021.0006
29. Wahid, S., Alqahtani, A., & Khan, R. (2021). Analgesic and anti-inflammatory effects and safety profile of Cucurbita maxima and Cucumis sativus seeds. Saudi Journal of Biological Sciences. 2021;28(8):4334-4341. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.04.020