

Artículo Original

Efecto protector de *Hylocereus monacanthus* en la hepatotoxicidad aguda inducida por tetracloruro de carbono en ratas

Protective effect of *Hylocereus monacanthus* on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats

Janet Rocío Alfaro-Ayvar^{1,a}, Luis Alberto Inostroza-Ruiz^{1,b}, Américo Jorge Castro-Luna^{1,c}

Recibido: 07/02/2022 Aceptado: 02/07/2022 Publicado: 31/08/2022

Resumen

Los frutos de *Hylocereus monacanthus* se consideran una fuente prometedora de antioxidantes naturales por lo que es un alimento considerado funcional y nutraceutico. El objetivo de este estudio fue determinar la actividad hepatoprotectora del extracto etanólico del *Hylocereus monacanthus* (EETH) en ratas albinas con toxicidad aguda inducida por tetracloruro de carbono. Mediante un análisis fitoquímico se demostró que el fruto de *Hylocereus monacanthus* contiene fenoles, flavonoides, entre otros metabolitos secundarios; la actividad hepatoprotectora se evaluó a través del ensayo bioquímico de la albumina (ALB), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), bilirrubina total (BT), fosfatasa alcalina (FAL), globulinas (GLOB), proteínas totales (PT) y transaminasa glutámica oxalacética (TGO) en suero y un estudio histopatológico. El tratamiento con EETH en ratas albinas con hepatotoxicidad inducida por CCl₄ mantuvo disminuidos los valores de la actividad de FAL, TGO, BT, BD, BI; mientras que el valor de las PT permaneció incrementado; sin embargo, los valores de la ALB y GLOB no sufrieron cambios significativos y protegió los cambios histopatológicos del CCl₄. Se concluye que el EETH posee potente efecto hepatoprotector sobre lesiones de origen tóxico-metabólico como las provocadas por CCl₄ en ratas albinas y se debería a su elevada actividad antioxidante.

Palabras clave: actividad hepatoprotectora; hepatotoxicidad inducida; *Hylocereus monacanthus*; ratas albinas; tetracloruro de carbono.

Abstract

The fruits of *Hylocereus monacanthus* is considered a promising source of natural antioxidants and are therefore considered a functional and nutraceutical food. The objective of this study was to determine the hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Hylocereus monacanthus* (EETH) in albino rats with acute carbon tetrachloride-induced toxicity. Phytochemical analysis showed that the fruit of *Hylocereus monacanthus* contains phenols, flavonoids, among other secondary metabolites; the hepatoprotective activity was evaluated through the biochemical assay of albumin (ALB), direct bilirubin (BD), indirect bilirubin (BI), total bilirubin (BT), alkaline phosphatase (FAL), globulins (GLOB), total proteins (PT) and glutamic oxalacetic transaminase (TGO) in serum and a histopathological study. Treatment with EETH in albino rats with CCl₄-induced hepatotoxicity maintained decreased values of FAL, TGO, BT, BD, BI activity; while PT value remained increased; however, ALB and GLOB values did not undergo significant changes and protected histopathological changes from CCl₄. It is concluded that EETH has a potent hepatoprotective effect on toxic-metabolic lesions such as those caused by CCl₄ in albino rats, and this is due to its high antioxidant activity.

Keywords: hepatoprotective activity; induced hepatotoxicity; *Hylocereus monacanthus*; albino rats; carbon tetrachloride.

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima, Perú.

a Autor para correspondencia: janet.alfaro@unmsm.edu.pe - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5069-6905>

b E-mail: linostrozar@unmsm.edu.pe - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8038-0730>

c E-mail: acastrol@unmsm.edu.pe - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8012-967X>

Citar como:

Alfaro-Ayvar, J., Inostroza-Ruiz, L., & Castro-Luna, A. (2022). Efecto protector de *Hylocereus monacanthus* en la hepatotoxicidad aguda inducida por tetracloruro de carbono en ratas. *Ciencia e Investigación* 2022 25(1):3-9. doi: <https://doi.org/10.15381/ci.v25i1.19744>

© Los autores. Este artículo es publicado por la Ciencia e Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original.

INTRODUCCIÓN

El hígado es considerado uno de los órganos más importantes del cuerpo, por su participación y regulación de múltiples funciones fisiológicas, como el metabolismo, secreción, almacenamiento y excreción de compuestos endógenos y exógenos, con una gran capacidad para desintoxicar sustancias tóxicas y sintetizar material útil, convirtiéndolo en un órgano muy susceptible de sufrir lesiones y deterioro, provocando una hepatotoxicidad, que puede ser inducida químicamente por los contaminantes ambientales, xenobióticos del entorno laboral, por la administración de fármacos e inclusive por residuos de sustancias tóxicas contenidas en los alimentos^{1,2}.

El CCl_4 , es un potente hepatotóxico muy estudiado desde el punto de vista bioquímico y patológico. Su biotransformación se realiza en el retículo endoplasmático y es mediada por las enzimas del citocromo P450, la isoforma CYP2E está implicada como el principal catalizador. La destrucción oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de la membrana es su principal mecanismo de toxicidad de numerosos compuestos químicos. Destruyendo la membrana y ocasionando la pérdida de enzimas asociadas a la membrana y necrosis^{3,4}.

El consumo frecuente de antioxidantes naturales presentes en los vegetales como: los ácidos fenólicos, flavonoides y tocoferoles, reducen el estrés oxidativo generado por el incremento de radicales libres y modifica el perfil lipídico. El tratamiento de las enfermedades hepáticas con plantas medicinales, frutas y verduras aún sigue

siendo un reto para las prácticas médicas modernas, se continúa en la búsqueda del fármaco hepatoprotector eficaz con capacidad de prevención y control de estas enfermedades crónicas^{5,6}.

Por lo tanto, el objetivo del estudio fue determinar la actividad hepatoprotectora del extracto etanólico del fruto de *Hylocereus monacanthus* (Lem.) Britton & Rose sobre la toxicidad hepática inducida por tetracloruro de carbono en ratas albinas a través de efectos bioquímicos y cambios histopatológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño del estudio es de tipo experimental, longitudinal y prospectivo. Se realizaron los estudios fitoquímico cualitativo y ensayos bioquímicos en el Instituto de Investigación de Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales “Juan de Dios Guevara” de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y el estudio histopatológico en la Facultad de Medicina, ambas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

1. Selección del material vegetal

Los frutos de *Hylocereus monacanthus* (Lem.) Britton & Rose se colectaron en el sector Monterey del distrito de Paján (80 m), provincia de Ascope, región La Libertad (figura 1). La clasificación taxonómica se realizó en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, según el sistema de clasificación de Cronquist (1988).



Figura 1. Fruto de *Hylocereus monacanthus* (Lem.) Britton & Rose de piel y pulpa roja

Fuente. Elaboración propia, octubre 2019

Nombres comunes: Orejona (Nicaragua), pitahaya o fruta de dragón (Perú), flor de cáliz (Venezuela, Puerto Rico), Belle de nuit (Francia), pitahaya (Colombia), Dragon fruit, Belle of the night (países anglohablantes), Distelbrin (Alemania)⁷.

2. Obtención del extracto

Los frutos frescos de *Hyloceres monacanthus* (Lem.) Britton & Rose (4 kg) se trituraron para la reducción del tamaño y se maceró en una solución de 1 L de etanol de 96 °GL por 7 días, en ausencia de la luz y calor, agitando dos veces por día. Posteriormente, el extracto se filtró al vacío con papel Whatman N° 42 y se concentró en un evaporador rotatorio a 45 °C. El extracto sólido se conservó en refrigeración para los análisis posteriores.

3. Estudio fitoquímico cualitativo

Para determinar la presencia de metabolitos secundarios en el EEtH, se realizaron ensayos químicos con determinados reactivos, que permitieron su identificación, calificándose como ausencia o presencia, mediante los ensayos de coloración y/o precipitación con modificaciones, considerando: flavonoides (Shinoda), compuestos fenólicos (Cloruro férrico), taninos (Cloruro férrico, gelatina), triterpenos y esteroides (Liebermann-Buchard), alcaloides (Dragendorff, Mayer, Wagner), quinonas (Bornträger) y saponinas (ensayo de espuma)⁸.

4. Evaluación del efecto hepatoprotector

4.1 Selección de animales

Se utilizaron ejemplares de *Rattus norvegicus* var. *albinus*, hembras con peso de 125 ± 25 g, de 8 a 10 semanas de nacidos, los cuales fueron adquiridos en el Instituto Nacional de Salud del Ministerio de Salud del Perú. Se trasladaron al Instituto de Investigación en Ciencias Farmacéuticas y Recursos Vegetales "Juan de Dios Guevara", donde fueron aclimatadas a una temperatura controlada de 22 ± 3 °C, humedad relativa de 55 ± 15 %, ventilación de aire y un ciclo de luz/oscuridad de 12 h de 150 - 300 lux, con acceso libre de alimento y agua⁹.

4.2 Tratamiento de animales

Para los experimentos de estudio preventivo, 36 ratas se dividieron por igual en seis grupos. El **Grupo I** (control negativo), se administraron aceite de oliva y solución salina como vehículo del control; el **Grupo II** (control positivo), se administraron por vía oral una mezcla de CCl_4 y solución salina; los **Grupos III y IV** (tratamiento con EEtH a dos dosis diferentes), se administraron EEtH a 1,0 y 0,5 mg/kg, respectivamente y CCl_4 , el **Grupo V** (tratamiento con silimarina + CCl_4), se administraron silimarina a una dosis de 20 mg/kg y CCl_4 y **Grupo VI** (tratamiento con EEtH + aceite de oliva), se administraron EEtH a una dosis de 1,0 mg/kg y aceite de oliva. La administración aguda de CCl_4 consistió

en una dosis oral de 1,2 g /kg de una mezcla 1: 1 (v/v) de CCl_4 y aceite de oliva.

En los Grupos II y V se administraron una dosis única de CCl_4 el día 3. Los Grupos I y VI recibieron una cantidad igual de aceite de oliva en lugar de CCl_4 . En los Grupos III-V, el tratamiento se inició 48, 24 y 2 h antes de la intoxicación con CCl_4 . En el Grupo VI, el tratamiento se inició 48, 24 y 2 h antes de la administración de aceite de oliva. Todas las ratas albinas fueron sacrificadas bajo anestesia con pentobarbital sódico después de 48 h de la administración de CCl_4 ⁹

4.3 Ensayos bioquímicos

La sangre de la aorta abdominal de la rata albina anestesiada se recolectó con pentobarbital sódico, después del tratamiento con EEtH. El suero se separó por centrifugación, bajo condiciones refrigeradas (4 °C), a 2500 rpm durante 15 min. La FAL, TGO, BT, BD, BI, PT, ALB y GLOB se determinaron por un analizador de sangre automático (modelo ES-102, marca Bioelab, tecnología China)⁹.

4.4 Estudio histopatológico

Se transfirieron pequeñas muestras de tejido hepático fresco de ratas albinas de los diferentes grupos experimentales en una solución de formol al 10 % para una fijación adecuada e incrustación en cera de parafina. Se prepararon secciones delgadas de tejido hepático de 5 a 6 μm de espesor y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) para su examinación al microscopio¹⁰.

5. Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media \pm D.S. y todas las comparaciones estadísticas se realizaron mediante una prueba ANOVA seguido de la prueba de Tukey. $p \leq 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

Metabolitos secundarios en el extracto etanólico de *Hylocereus monacanthus* (Lem.) Britton & Rose

En la tabla 1, se reportan los metabolitos secundarios del EEtH, donde se evidencia una elevada presencia de flavonoides y compuestos fenólicos, que constituyen los principales antioxidantes naturales presentes en el fruto. Estos compuestos poseen una elevada capacidad de eliminar radicales libres, disminuir la velocidad del proceso del daño oxidativo y obstaculizar la peroxidación lipídica en el hígado, evidenciando una actividad hepatoprotectora^{11,12}.

Reporte del efecto del extracto etanólico del *Hylocereus monacanthus* (Lem.) Britton & Rose sobre los valores de la FAL, TGO, BT utilizando el modelo experimental del CCl_4

En la tabla 2, se registran los reportes de los tratamientos con la dosis de 0,5 y 1,0 mg/kg de EEtH, en el cual se muestra que los valores de la FAL, TGO, BT, BD, BI se mantuvieron disminuidos; mientras que el valor de las

Tabla 1. Metabolitos secundarios en el extracto etanólico del fruto de *Hylocereus monacanthus* (Lem.) Britton & Rose

Prueba	Metabolitos secundarios	Resultado	Presencia
FeCl ₃	Compuestos fenólicos	Coloración verde o azul	+++
Shinoda	Flavonoides	Coloración rojiza intensa	+++
Gelatina	Taninos	Ligeramente blancuzco	++
Lieberman - Burchard	Triterpenoides	Anillo pardo	+
	Esteroides	Coloración rojiza a verde	+
Índice de espuma	Saponinas	Espuma de 1 cm persistente	+
Bornträger	Antraquinonas	Color rojo	-
Dragendorff	Alcaloides	Precipitado naranja	-
Bertrand	Alcaloides	Precipitado blanco	-
Wagner	Alcaloides	Precipitado marrón	-
Mayer	Alcaloides	Precipitado blanco	-

Leyenda:

Abundante (+++), moderada (++), poca presencia (+), ausencia (-)

Fuente. Elaboración propia, agosto 2019

Tabla 2. Reporte del efecto del extracto etanólico del fruto de *Hylocereus monacanthus* (Lem.) Britton & Rose sobre los valores de la FAL, TGO, BT, utilizando el modelo experimental del CCl₄

Grupos de tratamiento	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	BT (mg/dL)	PT (mg/dL)	ALB (g/dL)	GLO (g/dL)	FAL (U/dL)	TGO (U/dL)
Control normal	1,410 ± 0,065*	0,740 ± 0,054*	0,670 ± 0,071*	6,020 ± 0,981*	4,956 ± 0,515*	3,026 ± 0,892*	110,49 ± 2,795*	90,74 ± 1,988*
Control con CCl ₄	2,520 ± 0,089*	1,430 ± 0,146*	0,154 ± 0,057*	3,190 ± 0,493*	5,006 ± 0,609*	3,186 ± 0,795*	390,78 ± 5,262	201,21 ± 4,2123*
EEtH (0,5 mg/kg) + CCl ₄	1,890 ± 0,098*	0,740 ± 0,097*	0,252 ± 0,046*	4,710 ± 0,578*	4,554 ± 0,336*	3,656 ± 0,365*	212,77 ± 5,870*	149,36 ± 4,871*
EEtH (1,0 mg/kg) + CCl ₄	1,660 ± 0,175*	0,700 ± 0,011*	0,212 ± 0,098*	5,140 ± 0,836*	4,830 ± 0,884*	3,410 ± 0,480	120,63 ± 3,069*	115,74 ± 5,960*
Silimarina (20 mg/kg) + CCl ₄	1,540 ± 0,164*	0,930 ± 0,023*	0,124 ± 0,066*	5,880 ± 0,799*	4,786 ± 0,753*	2,068 ± 0,191*	115,22 ± 2,121*	95,68 ± 3,580*
EEtH 1,0 mg/kg	1,540 ± 0,097*	0,810 ± 0,043*	0,156 ± 0,025*	5,990 ± 0,341*	4,956 ± 0,649*	3,026 ± 0,162*	112,35 ± 3,101*	89,96 ± 2,166*

Valores promedio ± desviación estándar, por seis animales de cada grupo n=6. *p<0,05 comparaciones múltiples entre grupos de tratamiento (ANOVA seguido de test de Tukey)

Fuente. Elaboración propia, diciembre 2019

PT permaneció incrementado. Así mismo los valores de la ALB y GLOB no mostraron cambios significativos y grupo experimental tratado con EEtH a una dosis de 1,0 mg/kg evidencio valores significativos¹¹.

Características histopatológicas del hígado en el estudio experimental. A= Grupo normal; B= Control con CCl₄; C= EEtH (0,5 mg/kg) + CCl₄; D= EEtH (1,0 mg/kg) + CCl₄; E= silimarina (20 mg/kg) + CCl₄ y F= EEtH 1,0 mg/kg.

En la figura 2, se observan las características histológicas del hígado de los animales correspondientes de los grupos de experimentación experimental y control

Las secciones del hígado correspondiente al grupo hepatotóxico control (figura 1B) mostró un desorden y degeneración celular, presentando formación de triángulos por separación de canalículos bien marcados, hemorragias y edemas en la superficie por la separación

de hepatocitos, hígado graso. Las figuras 1C y 1D, corresponden a grupos hepatotóxicos que recibieron en su dieta el EEtH a 0,5mg/kg y 1,0 mg/kg de peso de rata. Se puede ver un menor nivel de desorden y daño celular, presentando gotículas en el hígado, restos canaliculares, restos biliares, restos sanguíneos, pequeños sangrados de los hepatocitos¹².

DISCUSIÓN

La actividad hepatoprotectora del EEtH podría atribuirse a los compuestos fenólicos que están relacionados principalmente a sus propiedades redox, la capacidad del grupo hidroxilo para atrapar radicales libres, quelar iones metálicos y ser atrapadores de oxígeno singuletes y tripletes o descomponer peróxidos¹³. Por lo tanto, estos compuestos participan en los mecanismos que involucran la eliminación de radicales libres generados por inducción del CCl₄, permitiendo una disminución del

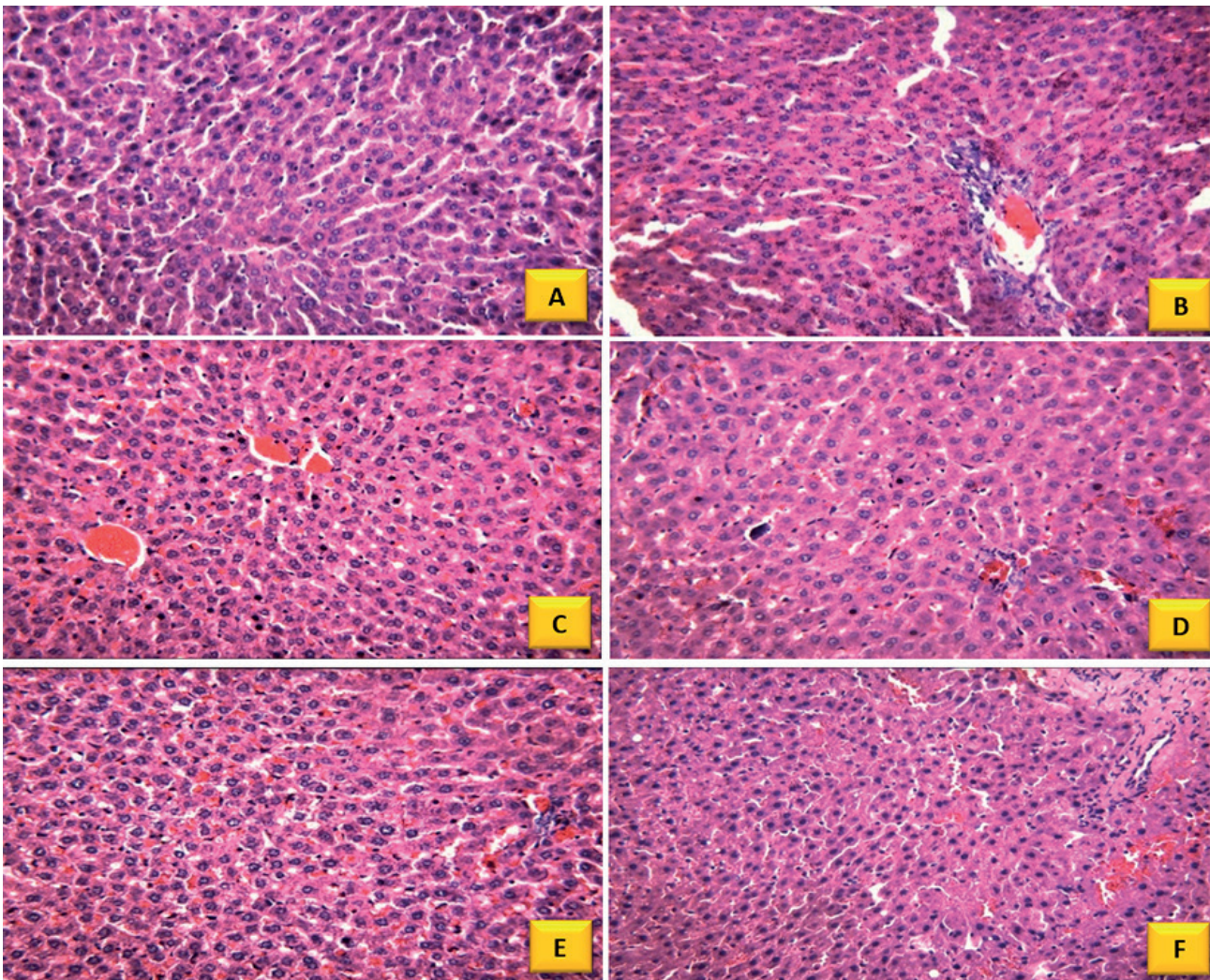


Figura 2. Características histopatológicas del hígado en los experimentos de estudio preventivo. Los tejidos hepáticos se tiñeron con H&E (100x). A= Hígado de rata normal; B= Control con CCl_4 ; C= EEtH (0,5 mg/kg) + CCl_4 ; D= EEtH (1,0 mg/kg) + CCl_4 ; E= silimarina (20 mg/kg) + CCl_4 y F= EEtH 1,0 mg/kg + aceite de oliva.

Fuente. Elaboración propia, diciembre 2019

daño del tejido hepático y una eficiente regeneración posterior¹⁴.

La administración de EEtH mantiene disminuidos los valores del TGO, FAL y de la bilirrubina (BT, BD, BI) en el suero. Esto se podría deber al hecho de una rápida regeneración del parénquima hepático, permitiendo preservar la función biliar y la estabilidad funcional de la membrana plasmática, ligeramente afectados por inducción del CCl_4 ¹⁴. El mantenimiento de los valores elevados de las PT, se atribuye a un eficiente proceso de restauración del ensamblaje de los ribosomas en el retículo endoplasmático, permitiendo estabilizar la síntesis ininterrumpida de las proteínas¹⁵.

La administración de CCl_4 ocasiona una lesión de la membrana celular de los hepatocitos, alterando su funcionalidad y permitiendo liberar su contenido citoplasmático a la circulación sanguínea. Esto se evidencia por un incremento de los valores del TGO, FAL y la bilirrubina, marcadores de la disfunción hepática/lesión hepática. La hiperbilirrubinemia se caracteriza

por una excreción defectuosa de la bilis por el hígado, incrementándose la velocidad de unión, conjugación y excreción de los hepatocitos que es proporcional a la tasa de degeneración del eritrocito, el incremento de los niveles de BD, BI, BT reafirma su alteración funcional y la gravedad de la necrosis generada⁵. La depresión de los niveles de las PT es ocasionada por una interrupción y disociación de los polirribosomas del retículo endoplasmático¹³.

El CCl_4 es biotransformado por las enzimas del citocromo P450 hepático, produciendo metabolitos reactivos en el retículo endoplasmático del hígado, tal como el radical triclorometilo y su reacción con el oxígeno, que forma el radical altamente reactivo triclorometilperoxil. Éste radical ataca con mayor rapidez a los lípidos de la membrana del retículo endoplasmático en comparación con el triclorometilo, provocando una peroxidación de lípido, alterando la homeostasis de calcio, elevación de las enzimas hepáticas, afectando la funcionalidad de las membranas del plasma, mitocondrias y del retículo endoplasmático,

incrementando la concentración intracelular de calcio, conduciendo a la pérdida de la integridad celular y finalmente la muerte⁵.

El tratamiento con EEtH permitió observar hepatocitos grandes y poliédricos, núcleos abundantes y redondos, fibras reticulares presentes en ambos lados, los capilares de las sinusoides presentan un calibre normal sin obstrucción, totalmente descongestionadas y con una buena posición radial en relación a la vena centrolobulillar. Los ensayos bioquímicos de las funciones hepáticas, respaldaron los resultados positivos del estudio histopatológico^{16,17}.

La inducción del CCl₄ ocasiona una lesión hepatocelular, caracterizado por un incremento de TGO, BT y FA y evidenciando grados variables de inflamación y necrosis de predominio centrolobulillar, acumulación de grasa en el hepatocito, incremento de fosfolípidos por una disminución de la oxidación de las grasas mitocondriales, colestasis blanda caracterizado por la presencia de canalículos biliares dilatados y trombos de bilis, inflamación de conductos biliares y conductos vasculares acompañados de restos sanguíneos y gotículas de grasa¹³. El incremento de los ácidos grasos se puede deber no por el incremento de su síntesis, sino a la inhibición o destrucción del mecanismo de su secreción. Estudios previos mencionan que el colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) incrementan el hígado graso inducido por el tetracloruro de carbono⁴.

El efecto hepatoprotector del EEtH es semejante a la Similimarina, un producto obtenido de fuentes naturales. Su principal mecanismo de acción, es la actividad antioxidante contra los radicales libres generados por el CCl₄ y la protección al daño hepático que se evidencia por los valores disminuidos de TGO, FA, Billirrubina y otros marcadores bioquímicos, acompañado de una ausencia de necrosis, esteatosis o fibrosis a nivel histológico¹⁸.

CONCLUSIÓN

El presente estudio sugiere que el EEtH tiene una potente actividad hepatoprotectora en la lesión hepática inducida por CCl₄ en ratas albinas. La actividad hepatoprotectora del EEtH se puede explicar al hecho que posee elevada actividad antioxidante inhibiendo el efecto deletéreo de los radicales libres generados por CCl₄.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wallace AD, Meyer SA. Hepatotoxicity. En: Smart RC, Hodgson E, editors. *Molecular and Biochemical Toxicology*. 4th. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2008. p. 671-91.
- Andrew D, Sharon A. Hepatotoxicity. En: Hodgson E, editor. *A Textbook of Modern Toxicology*. 4th. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2010. p.277-303.
- Favari L, Arce-Díaz C, Ortiz-Martínez J, Pablo -Pérez S, Soto C, Meléndez-Camargo M. Efectos hepatoprotector y antioxidante de *Taraxacum officinale* en el daño hepático agudo inducido por el tetracloruro de carbono en la rata. *Rev Mex Cienc Farm*, 2013;44(4):53-61. [citado el 10 de setiembre de 2021]. Disponible e: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952013000400007&lng=es.
- Yi-Chun L, Kuei-Mei C, Hsin-Yu H, Pei-Yu H, Jin-Ming H, Hsueh-Hui L et al. Hepatoprotective activity of *Chhit-Chan-Than* extract powder against carbon tetrachloride -induced liver injury in rats. *J Food Drug Anal*, 2013;30(1):1-10. [citado el 10 de setiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949813000768?via%3Dihub>
- Mohammed A, Ashraf U, Muhammad E, Mominur R, Razibul H, Golam M, et al. Protective Effect of Methanolic Extract of *Hylocereus polyrhizus* Fruits on Carbon Tetra Chloride - Induced Hepatotoxicity in rat. *Eur J Med Plan*, 2013;3(4):500-7. [citado el 10 de setiembre de 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/247153397_Protective_effect_of_methanolic_extract_of_Hylocereus_polyrhizus_fruits_on_carbon_tetra_chloride-induced_hepatotoxicity_in_rat/citation/download
- Well-Yun Y, Yu-Quin L, Haji-Akber A, Xue-Lei X, Totahom Z, Yan M, et al. Hepatoprotective activities of a sesquiterpene-rich protection from the aerial part of *Cichorium glandulosum*. *Chin Med*, 2012;7(5):21-33. [citado el 05 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021236/>
- Verona-Ruiz A, Urcia-Cerna J, Paucar-Menacho L. Pitahaya (*Hylocereus spp.*): Cultivo, características fisicoquímicas, composición nutricional y compuestos bioactivos. *Sci Agropecu*, 2020;11(3):439-53. [citado el 16 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://revistas.untriu.edu.pe/index.php/scientiaagrop/article/view/3062>
- Inostroza L, Castro A, Hernández E, Carhuapoma M, Yuli R, Collado A, et al. Actividad antioxidante de *Tropaeolum tuberosum* Ruiz & Pavón (mashua) y su aplicación como colorante para yogur. *Cienc Invest*, 2015;18(2):83-9. [citado el 06 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/13615>
- Wang T, Nin-Ling S, Wei-Dong Z, Hui-Liang L, Guo-Cai L, Bo-Jun Y, et al. Protective effects of dehydrocavidine on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol*, 2008;117(2):300-8. [citado el 06 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874108000676?via%3Dihub>
- Abdalla E, El-Hadary & Mohamed F, Ramadan H. Hepatoprotective effect of cold -pressed *Syzygium aromaticum* oil against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatotoxicity in rats. *Pharm Biol*, 2016; 54(8):1364-72. [citado el 11 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262787860_Carbon_tetrachloride_induced_hepatotoxicity_in_rat_is_reversed_by_treatment_with_riboflavin
- Pandya P, Aniruddha B, Kanurakar H. A Study on Antioxidant and Hepatoprotective Activity of *Hylocereus undatus* fruits in Experimental Rats. *Am J Pharm Teach Res*, 2020; 10(6):135-44. [citado el 23 de setiembre de 2021]. Disponible en: <https://juniperpublishers.com/argh/pdf/ARGH.MS.ID.555846.pdf>
- Abd E, Salwa S, Hasanah U, Izuan M. Characterization of Antioxidant Activities in Red Dragon Fruit (*Hylocereus polyrhizus*) Pulp Water-based Extract. *J Adv Res Fluid Mech Therm Sci*, 2019;61(2):170-80. [citado el 10 de setiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Characterization-of-Antioxidant-Activities-in-Red-Manan-Gani/f866f1aa657aa43b3132c6d27a21ce9c1c422132>
- Samudran P, Rajeshwari H, Vasuki R, Geetha A, Sathiyam M. Hepatoprotective activity of Bi-herbal ethanolic extract on CCl₄ induced hepatic damage in rats. *Afr J Biochem Res*, 2008;2(2):61-65. [citado el 15 de octubre del 2021]. Dis-

- ponible en: <https://scialert.net/fulltext/citedby.php?doi=ajb.2008.308.314&org=>
14. Jiménez M, Cubiles M, Martínez S, Pérez de Alejo J, Montero T. Efecto de Noni C sobre el daño hepático inducido por tetracloruro de carbón en ratas. *Rev Cuba de Plantas Medicinales*, 2013;44(4):92-9.
 15. Rajesh M, Latha M. Preliminary evaluation of the antihepatotoxic activity of Kamilari, a polyherbal formulation. *J Ethnopharmacol*, 2004;91(1):99-104. [citado el 20 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.google/15036476/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es-419&_x_tr_pto=sc
 16. Zubaidi A, Haque M, Shanmugasundara C, Bin A, Mainul H, Shammugasundaram C, Rao M. Clinical Study of Preventive Potentials of Consumption of *Buah naga* (Cactaceae) Against Paracetamol-Induced Hepatotoxicity as well as the Other Associated Biological Effects. *Asian J Res Pharm*, 2012;2(1):16-23. [citado el 15 de octubre del 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/258112221_Clinical_Study_of_Preventive_Potentials_of_Consumption_of_Buah_naga_Cactaceae_Against_Paracetamol-Induced_Hepatotoxicity_as_well_as_the_Other_Associated_Biological_Effects
 17. Ferreira E, Fortes E, Bettega K, Gomes J, Cargin-Ferreira E, Wilhelm D, *et al.* Potent hepatoprotective effect in CCl₄-induced hepatic injury in mice of phloracetophenone from *Myrcia multiflora*. *Libyan J. Med*, 2010; 5(1):1-10. [citado el 12 de agosto del 2021]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/ljm.v5i0.4891>
 18. Jiménez-Arellanes G, Rebolledo G. Efecto hepatoprotector de plantas medicinales y compuestos naturales contra el daño provocados por fármacos antituberculosos *Rev Mex. Cienc.* 2015; 46 (3):6-14. [citado el 20 de agosto del 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57945705002>

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Fuente de financiamiento

El presente trabajo fue financiado a través de recursos propios de los investigadores.