

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS:

Efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra” en un modelo de intoxicación con paracetamol. Ayacucho 2024

Para optar el título profesional de:
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:
Bach. Alcides LAPA LEANDRO

ASESOR:
Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO

AYACUCHO - PERÚ

2025

A mi amada familia, por su valioso apoyo incondicional y lecciones de vida que han sabido guiarme, siendo la principal fuente de mi inspiración y fortaleza.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por brindarme la oportunidad y el respaldo necesario para culminar con éxito esta etapa tan importante en mi formación académica y profesional.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, en especial a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; por ser el espacio donde adquirí no solo conocimientos científicos, sino también valores fundamentales para mi desarrollo integral. Del mismo modo a todos los docentes que, con dedicación y compromiso, contribuyeron significativamente a mi formación profesional y personal.

Al Dr. Q.F. Johnny Aldo Tinco Jayo, por su valiosa orientación, constante apoyo y disposición durante el desarrollo de este trabajo de investigación, siendo guía fundamental para alcanzar los objetivos propuestos.

A todas las personas que, de una u otra manera, me brindaron su confianza, colaboración y apoyo para la realización y culminación de este proyecto. Cada gesto ha sido significativo y ha dejado una huella en este logro.

ÍNDICE GENERAL

	Página
RESUMEN	xvi
ABSTRACT	xviii
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II. DESARROLLO DE LA PERSPECTIVA TEÓRICA	3
2.1. Marco Referencial	3
2.1.1. Antecedentes Internacionales	3
2.1.2. Antecedentes Nacionales	7
2.1.3. Antecedentes Locales	9
2.2. Marco Teórico	11
2.2.1. <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr.	11
2.2.2. Compuestos fenólicos	15
2.2.3. Hígado	18
2.2.4. Hepatotoxicidad	23
2.3. Marco Conceptual	31
2.3.1. Extracto Atomizado	31
2.3.2. Efecto Hepatoprotector	31
2.3.3. Tamizaje Fitoquímico	31
2.4. Marco Ético y Lega	31
CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS	33
3.1. Tipo de Investigación	33
3.2. Enfoque de la Investigación	33
3.3. Diseño de la Investigación	33
3.4. Unidad de Análisis	33
3.5. Población del Estudio	33
3.6. Muestra	33
3.7. Criterios de Selección	33
3.7.1. Criterio de Inclusión	33
3.7.2. Criterio de Exclusión	34
3.8. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos	34
3.8.1. Recolección de Muestra Vegetal	34
3.8.2. Secado y Maceración	34

3.8.3. Preparación del Extracto Atomizado	34
3.8.4. Tamizaje Fitoquímico	35
3.8.5. Procedimiento para la Recolección de Datos	36
3.9. Análisis de datos	37
3.10. Consideraciones Éticas	38
CAPITULO IV. RESULTADOS	39
CAPITULO V. DISCUSIÓN	45
CAPITULO VI. CONCLUSIONES	55
CAPITULO VII. RECOMENDACIONES	57
CAPITULO VIII. BIBLIOGRAFÍA	59
ANEXOS	69

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Clasificación taxonómica	11
Tabla 2. Estudios realizados a <i>Cnidoscolus diacanthus</i>	14
Tabla 3. Clasificación de los flavonoides	16
Tabla 4. Valores normales en ratas de experimentación	22
Tabla 5. Fármacos hepatoprotectores	26
Tabla 6. Distribución de animales de experimentación	37
Tabla 7. Metabolitos secundarios identificados del extracto atomizado de hojas y tallos	41

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura básica de un flavonoide	15
Figura 2. Estructura básica de un alcaloide	18
Figura 3. Anatomía el hígado	19
Figura 4. Metabolismo de fármacos en el hígado	23
Figura 5. Mecanismos patogénicos que contribuyen a la aparición de alteraciones hepatotóxicas	24
Figura 6. Estructura básica de la silimarina	28
Figura 7. Estructura básica del paracetamol	29
Figura 8. Actividad de la transaminasa glutámica oxalacética (TGO) de <i>Cnidocolus diacanthus</i>	42
Figura 9. Actividad de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) de <i>Cnidocolus diacanthus</i>	43

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Matriz de definición y operacionalización de variables	71
Anexo 2. Matriz de consistencia	72
Anexo 3. Constancia de la clasificación taxonómica	73
Anexo 4. Preparación del extracto atomizado de hojas y tallos de <i>Cnidocolus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) Macbr. “huanarpo hembra”	74
Anexo 5. Determinación del efecto hepatoprotector del extracto atomizado de hojas y tallos de <i>Cnidocolus diacanthus</i> (Pax. & Hoffm.) Macbr. “huanarpo hembra”	75
Anexo 6. Constancia de examen histopatológico del hígado de ratas	76
Anexo 7. Tamizaje fitoquímico e identificación de metabolitos secundarios en las hojas	77
Anexo 8. Tamizaje fitoquímico e identificación de metabolitos secundarios en los tallos	78
Anexo 9. Datos descriptivos de los valores de transaminasa glutámico oxalacética (TGO)	79
Anexo 10. Datos descriptivos de los valores de transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	80
Anexo 11. Prueba de normalidad de los valores de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	81
Anexo 12. Homogeneidad de varianza de los valores de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	82
Anexo 13. Prueba de Análisis de varianza (ANOVA) de los valores de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO)	83
Anexo 14. Prueba de Tukey de los valores de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO)	84
Anexo 15. Prueba de Análisis de varianza (ANOVA) de los valores de transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	85

Anexo 16. Prueba de Tukey de los valores de transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	86
--	----

RESUMEN

Las patologías hepáticas representan una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En este contexto, los productos fitoterapéuticos emergen como alternativas prometedoras. Por tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra” en un modelo de intoxicación con paracetamol. El tamizaje fitoquímico se realizó de acuerdo a Miranda y Cuellar y el efecto hepatoprotector según Arnao, dividiendo a los animales en nueve grupos. Grupo I: suero fisiológico 4 ml/kg; Grupo II: suero fisiológico + paracetamol 500 mg/kg; Grupo III: Silimarina 50 mg/kg + paracetamol; Grupo IV, V, VI, VII, VIII y IX con extracto atomizado de hojas y tallos a dosis de 50, 100 y 200 mg/kg + paracetamol. Se reveló la presencia de flavonoides, alcaloides, catequinas, azúcares reductores, lactonas/cumarinas, triterpenoides/esteroides, saponinas, fenoles, taninos, aminoácidos, glucósidos cardiotónicos y resinas. Los niveles de transaminasa glutámica oxalacética (TGO) con dosis de 50, 100 y 200 mg/kg fueron: hojas, 65,17; 89,33 y 109,50 UI/L; tallos, 64,50; 76,00 y 91,83 UI/L; suero fisiológico: 38,67 UI/L; silimarina 50 mg/kg: 121,17 UI/L. Para la transaminasa glutámica pirúvica (TGP), los valores fueron: hojas, 88,50; 101,00 y 103,00 UI/L; tallos, 93,17; 100,17 y 103,33 UI/L; suero fisiológico: 80,33 UI/L; silimarina 50 mg/kg: 165,67 UI/L. Se concluye, que el extracto atomizado de *Cnidoscolus diacanthus* “huanarpo hembra” posee efecto hepatoprotector.

Palabras clave: *Cnidoscolus diacanthus*, extracto atomizado, efecto hepatoprotector.

ABSTRACT

Hepatic disorders represent a significant cause of morbidity and mortality worldwide. In this context, phytotherapeutic products have emerged as promising alternatives. Therefore, the aim of this study was to evaluate the hepatoprotective effect of the spray-dried extract from the leaves and stems of *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr., known as “huanarpo hembra,” in a paracetamol-induced hepatotoxicity model. Ayacucho, 2024. Phytochemical screening was performed according to the method described by Miranda and Cuéllar, and the hepatoprotective evaluation followed the Arnao protocol, dividing animals into nine groups: Group I – physiological saline (4 mL/kg); Group II – saline + paracetamol (500 mg/kg); Group III – silymarin (50 mg/kg) + paracetamol; Groups IV to IX – spray-dried extract of leaves and stems at doses of 50, 100, and 200 mg/kg + paracetamol. Phytochemical analysis revealed the presence of flavonoids, alkaloids, catechins, reducing sugars, lactones/coumarins, triterpenoids/steroids, saponins, phenols, tannins, amino acids, cardiogenic glycosides, and resins. Regarding aspartate aminotransferase (AST) levels, results for leaf extract at doses of 50, 100, and 200 mg/kg were 65.17, 89.33, and 109.50 U/L, respectively; and for stem extract: 64.50, 76.00, and 91.83 U/L. For alanine aminotransferase (ALT), values were 88.50, 101.00, and 103.00 U/L (leaves) and 93.17, 100.17, and 103.33 U/L (stems), respectively. It is concluded that the spray-dried extract of *Cnidoscolus diacanthus* “huanarpo hembra” exhibits hepatoprotective effects, particularly at lower doses.

Keywords: *Cnidoscolus diacanthus*, spray-dried extract, hepatoprotective effect.

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, además de ser el motivo principal detrás de la retirada y la suspensión de la comercialización de diversos productos farmacéuticos en el mercado (Candiotti, 2020; Sánchez y Sotomayor, 2015). Factores como los estilos de vida, los hábitos dietéticos, ciertas condiciones de salud y la automedicación son elementos que fomentan la lesión o disfunción del hígado, comprometiendo gravemente su función metabólica. Además, numerosas investigaciones han mostrado que las reacciones adversas a los fármacos contribuyen a un porcentaje significativo de los casos de daño hepático, lo que plantea un reto considerable (Pariona, 2019). Por esta razón, esta situación se ha convertido en un importante problema de salud dado que la exposición de las personas a medicamentos como antiinflamatorios y otros sigue en aumento (Bañico, 2022).

Desde tiempos ancestrales, la humanidad ha utilizado plantas medicinales para tratar enfermedades. Actualmente, se estima que cerca del 80% de la población en países menos desarrollados depende de la medicina a base de hierbas como principal recurso terapéutico, representando el pilar de la medicina tradicional para aproximadamente 3,300 millones de personas (Kamel et al., 2023).

Según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las muertes asociadas a enfermedades hepáticas, incluidas las hepatitis virales, aumentaron de 1.1 a 1.3 millones entre 2019 y 2022. Este incremento refleja una creciente carga global de morbilidad hepática. Particularmente preocupante es la situación en África, donde se concentra el 63% de las nuevas infecciones por hepatitis, lo que evidencia un marcado impacto de estas patologías a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud, 2024; Peña et al., 2022; Universidad San Ignacio de Loyola (Usil), 2024).

Además, en América, las hepatitis virales causan más de 125,000 muertes al año, con aproximadamente 7.2 millones de personas viviendo con hepatitis C crónica para el 2022 (Organización Mundial de la Salud, 2024; Peña et al., 2022; Usil, 2024).

En Perú, se ha documentado un incremento alarmante en la incidencia de hepatitis B, con una media de 174 casos mensuales. La región de Ucayali presenta la

mayor carga epidemiológica (156 casos), seguida por Cusco (126), Junín (116), Lima (101) y Ayacucho (87), en el que los más afectados son los adultos de 30 a 59 años, seguido por los jóvenes de 18 a 29 años (Organización Mundial de la Salud, 2024; Peña et al., 2022; Usil, 2024).

En respuesta a esta situación, el uso de hierbas, usadas en el tratamiento de afecciones hepáticas, ha cobrado creciente relevancia (Bañico, 2022), sin requerir una mayor inversión, llevando a las comunidades a redescubrir conocimientos ancestrales adoptando la medicina tradicional (Hernández, 2013). *Cnidocolus diacanthus* (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra", por su propiedad antioxidante puede prevenir la formación de radicales libres y ayudar a reducir la inflamación en el hígado promoviendo la eliminación de toxinas, con alta concentración de proantocianidinas y flavonoides, las ofreciendo propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, y beneficios en el tratamiento de enfermedades metabólicas y antitumorales, contribuyendo significativamente a la reducción de la incidencia de enfermedades hepáticas (Duque, 2012; Frisancho, 2021).

Desde este enfoque, nos planteamos investigar el efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* "huanarpo hembra", mediante un modelo animal de daño hepático inducido por paracetamol, planteándonos los siguientes objetivos:

Objetivo general

Evaluar el efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra".

Objetivos específicos

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra".
- Determinar los niveles de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP) séricos en ratas tratadas con el extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra".
- Comparar los niveles de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP) séricos con el estándar Silimarina en ratas tratadas con el extracto atomizado.

CAPITULO II. DESARROLLO DE LA PERSPECTIVA TEÓRICA

2.1. Marco referencial

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Muslim et al. (2022) analizaron el efecto hepatoprotector del extracto de *Cnidoscolus aconitifolius* en ratas inducida con tetracloruro de carbono (CCl₄). Utilizaron 36 ratas Wistar a las cuales dividieron en: normal, positivo, negativo y tratamiento con extracto de *C aconitifolius* a dosis de 50 mg/kg, 100 mg/kg y 200 mg/kg. Examinaron la histopatología del hígado, las transaminasas séricas y realizaron un análisis del suero para evaluar la actividad del aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), colesterol total y albúmina utilizando el método de Mandja Roenigk para el análisis histopatológico. Sus resultados mostraron que los niveles de ALT, AST y colesterol disminuyeron en los grupos tratados con extracto de *C. aconitifolius* a 50 mg/kg, 100 mg/kg y 200 mg/kg, siendo la mayor dosis estadísticamente comparable a su estándar Cúrcuma Force. Por otro lado, demostraron que el nivel de albúmina aumentó en comparación con el grupo positivo. Concluyendo que *C. aconitifolius* mejora las funciones hepáticas, protegiendo el hígado de las ratas del daño causado por la inducción de CCl₄.

Orji et al. (2016) evaluaron el efecto hepatoprotector del extracto de hojas de *Cnidoscolus aconitifolius* en ratas albinas expuestas a la toxicidad por plomo. Utilizaron doce ratas albinas a las cuales dividieron en cuatro grupos (A, B, C y D) con agua destilada, acetato de plomo 5 g, 250 mg/kg y 500 mg/kg de extracto más acetato; respectivamente durante 14 días, sacrificaron a los animales y obtuvieron muestras de sangre por punción venosa en tubos identificados, centrifugaron su muestra durante 10 minutos para separar el suero que luego emplearon en los análisis bioquímicos. Sus resultados mostraron que las ratas tratadas con acetato de plomo mostraron niveles séricos de proteína total más bajos que las tratadas con extracto de *C. aconitifolius* y experimentaron un aumento significativo en los niveles séricos de ALT, AST y ALP, los cuales disminuyeron con *C. aconitifolius*. Concluyeron que el extracto etanólico de *C. aconitifolius* tiene efectos positivos sobre la integridad del hígado dependiente de la concentración con mejor efecto a dosis de 500 mg/kg.

Freitag et al. (2015) evaluaron la actividad hepatoprotectora de la Silimarina (SLM) sobre la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén (APAP) en ratas espontáneamente hipertensas. Los animales recibieron Silimarina (200 mg/kg) durante una semana previa a la ingesta de APAP (3 g/kg). Midieron en plasma los niveles de marcadores de función hepática, incluyendo alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamiltransferasa (γ -GT), fosfatasa alcalina (ALP) y glucosa, realizaron análisis histopatológicos del hígado y evaluaron la actividad de la enzima mieloperoxidasa (MPO) y la producción de óxido nítrico (NO) a las 12 horas de la administración de APAP. Sus hallazgos indicaron que la ingesta de APAP ocasionó lesiones hepáticas severas, reflejados en alteraciones en los niveles enzimáticos y daños en la arquitectura hepática. No obstante, la preadministración con SLM mitigó estos efectos, evidenciado la reducción de la inflamación, daños histológicos y modulación de MPO y NO. En conclusión, la silimarina exhibe una acción hepatoprotectora significativa frente a lesiones inducidas por dosis elevadas de APAP.

Jiménez-Arellanes y Gutiérrez (2015) valoraron el efecto hepatoprotector de plantas medicinales, entre ellas *Cnidocolus chayamansa* y compuestos naturales contra el daño provocado por fármacos antituberculosos. Sus resultados datan que en ratas Wistar el extracto etanólico (EtOH) de las hojas por vía oral fue protector contra la hepatotoxicidad causada por la mezcla de rifampicina e isoniazida (100 mg/kg), reduciendo los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina, mencionan también que este efecto fue similar al del control positivo (silimarina 2,5 mg/kg) y los atribuyen a los flavonoides presentes en el extracto de *C. chayamansa*. Por lo que concluyen en que la combinación de rifampicina, isoniazida y pirazinamida (RIF, INH, PZA) es fundamental para el tratamiento de la tuberculosis, pero puede causar problemas de hepatotoxicidad, siendo necesario el buscar y estudiar plantas medicinales que tengan un efecto hepatoprotector como *Cnidocolus chayamansa*.

Oyagbemi y Odetola (2013) evaluaron los efectos hepatoprotectores y nefroprotectores de *Cnidocolus aconitifolius* en el daño hepático y renal inducido por desnutrición proteico-energética. Usaron ratas albinas Wistar a las que indujeron desnutrición proteico-energética (PEM) durante 2 semanas con una dieta baja en proteínas, analizaron los efectos de diferentes dietas de recuperación con 20% y 10% de *C. aconitifolius*, o proteína de soja o alimento comercial para ratas y examinaron las

variables bioquímicas plasmáticas. Sus hallazgos mostraron aumentos en la fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteína total (TP), bilirrubina total (TBIL), triglicéridos y colesterol total con una reducción en lipoproteínas de alta densidad (HDL), albúmina, sodio (Na^+), potasio (K^+), cloruro (Cl^-), bicarbonato (HCO_3^-) y fosfato. Concluyen que *C. aconitifolius* tiene efecto protector contra la lesión hepática y el daño renal asociado con la PEM en dietas deficientes en proteínas.

Oyagbemi y Odetola (2010) analizaron el efecto hepatoprotector del extracto etanólico de *Cnidoscolus aconitifolius* sobre el daño hepático inducido por paracetamol. Utilizaron veinticinco ratas macho Wistar, distribuidas en cinco grupos. Administraron agua al grupo I, solución salina al grupo II y a los grupos III, IV y V extracto de *Cnidoscolus aconitifolius* a dosis de 100 mg/kg, 500 mg/kg y 1,000 mg/kg durante siete días. En los días 8 y 9 administraron paracetamol 3 g/kg al grupo II, III, IV y V. Sus resultados mostraron que la sobredosis de paracetamol provocó un aumento de los marcadores hepáticos como alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico, triglicéridos, colesterol total y una disminución en la lipoproteína de alta densidad (HDL) en ratas que solo recibieron el fármaco en comparación con las ratas que fueron pretratadas con *Cnidoscolus aconitifolius*; demostrando que el extracto etanólico redujo los niveles de marcadores hepáticos, de forma dependiente de la dosis. Concluyen en que *Cnidoscolus aconitifolius* puede mejorar la hepatotoxicidad inducida por paracetamol.

Medina et al. (2020) determinaron la actividad antiinflamatoria y antioxidante in vitro de los extractos de chaya (*Cnidoscolus aconitifolius* (Mill.)). Determinaron la cantidad de fenoles, flavonoides, flavanonas e hidroflavonoles presentes y realizaron ensayos de actividad inhibitoria de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), el ácido 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS) y el 1,1'-difeníl-2-picrilhidrazilo (DPPH), también realizaron ensayos de inmunoadsorción ligado a enzimas. Según sus hallazgos, el extracto acuoso obtuvo el mayor contenido de fenoles, mientras que el extracto etanólico el mayor contenido de flavonoides, flavanonas y dihidroflavonoles, por otro lado demostraron que el extracto de acetona tiene el mayor efecto inhibitor sobre los radicales libres DPPH ($49,85\% \pm 5,30\%$), y el extracto de etanol tiene el mayor efecto inhibitor sobre los radicales libres ABTS ($41,0\% \pm 3,81\%$) al disminuir la expresión génica de TNF- α . Concluyen que los extractos mostraron potencial antioxidante y antiinflamatorio.

Pérez-González et al. (2019) determinaron la actividad hepatoprotectora y antiinflamatoria del extracto de hoja de *Cnidoscolus chayamansa* (Mc Vaugh) en modelos crónicos. Evaluaron el efecto hepatoprotector de ratones Balb/c con lesión hepática inducida por fármacos antituberculosos (RIF/INH/PZA) y utilizaron dos modelos agudos del compuesto 12-O- tetradecanoilforbolacetato (TPA) y carragenano para evaluar la acción antiinflamatoria. Además, utilizaron datos espectroscópicos para aislar e identificar acetato de lupeol y moretenona. Sus resultados indicaron que en animales con daño hepático a dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg del extracto se mejoró el peso corporal en comparación con el control positivo (Silimarina); además, los ratones que recibieron 200 mg/kg de extracto y silimarina desarrollaron esteatosis leve, mientras que los animales que recibieron 400 mg/kg no desarrolló esteatosis en el hígado, también mostraron que el extracto tenía una excelente actividad antiinflamatoria tanto en modelos de TPA como de carragenina. Concluyendo que en etapas crónicas el extracto de hojas de *Cnidoscolus chayamansa* tiene efecto antiinflamatorio y hepatoprotector.

Lira et al. (2017) analizaron la toxicidad y el efecto hipoglucemiante de los extractos acuosos de *Cnidoscolus quercifolius* Pohl. Para ello, indujeron diabetes en ratones suizos mediante la administración de estreptozotocina. Posteriormente, trataron a los animales con el extracto acuoso durante un periodo de 30 días, utilizando dosis de 200 mg/kg, 1000 mg/kg y 2000 mg/kg de peso corporal. Sus análisis fitoquímicos revelaron una alta concentración de flavonoides, catequinas y triterpenoides, destacando que no observaron cambios histopatológicos ni signos de toxicidad en los órganos de los ratones que recibieron la dosis más alta (2000 mg/kg), sugiriendo la seguridad del extracto por vía oral. Sus resultados mostraron una reducción significativa del 29% en los niveles de glucosa en los animales tratados a 200 mg/kg. Llegan a la conclusión de que las hojas de *C. quercifolius* no son tóxicos por vía oral y tienen efectos hipoglucemiantes.

De Araújo et al. (2014) evaluaron la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de corteza (Cqb- EtOH) y hojas (Cql-EtOH) de *C. quercifolius* y realizaron un análisis fitoquímico preliminar del extracto etanólico valorando la actividad mediante la hinchazón de las patas de ratones y migración de leucocitos inducidos por carragenina. Sus resultados revelaron la presencia de naftoquinonas, cumarinas, flavonoides, monoterpenos/diterpenos y triterpenos/esteroides. Luego de que administraron carragenina, Cqb-EtOH y Cql-EtOH a dosis de 100 mg/kg, 200 mg/kg y

400 mg/kg notaron que hubo una inhibición significativa del aumento del volumen del edema y observaron que el pretratamiento agudo con Cqb-EtOH y Cql-EtOH inhibió la migración de leucocitos. Dedujeron que los extractos de las partes aéreas de *C. quercifolius* tienen propiedades antiinflamatorias asociadas con la inhibición de la liberación de mediadores involucrados en el proceso inflamatorio.

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Carbonel (2017) investigó el posible efecto protector del extracto acuoso de *Gentianella nitida* (hercampuri) frente al daño hepático inducido experimentalmente mediante paracetamol y evaluó paralelamente la capacidad antioxidante del extracto vegetal a través de ensayos de DPPH, ABTS y FRAP. Empleó 24 ratas en cuatro grupos: control, paracetamol, silimarina 50 mg/kg y *Gentianella nitida* 200 mg/kg de durante siete días, seguido de paracetamol 300 mg/kg. Sus resultados presentaron una destacada capacidad antioxidante evidenciándose en ensayos de DPPH con actividad equivalente a 56 µg de ácido ascórbico por miligramo de extracto, ABTS con 87,7 µg equivalentes de trolox/mg, y en el método FRAP 98,5 µg de sulfato ferroso/mg. Además, identificó niveles considerables de fenoles totales: 65,8 µg/mg y 11,7 µg/mg de flavonoides equivalentes a quercetina. Concluyen en que su acción antioxidante estaría relacionada con su riqueza en compuestos fenólicos, lo que le permitiría contribuir a la protección del hígado frente al estrés oxidativo provocado por el paracetamol.

Machaca y Quispe (2017) evaluaron el efecto hepatoprotector del zumo de *Smallanthus sonchifolius* (yacón), en ratas albinas Wistar con intoxicación hepática inducida por paracetamol. Emplearon 25 ratas en dos fases: en la primera, indujeron toxicidad hepática con paracetamol en cinco grupos de animales: uno control y cuatro experimentales. Los grupos 1 y 2 con 500 mg/kg, y los grupos 3 y 4 con 750 mg/kg durante 15 días. Confirmaron daño hepático por el aumento de las enzimas TGP y deshidrogenasa láctica (LDH) ((TGP entre 46-56 U/L y LDH entre 300-500 U/L). En la segunda fase, administraron zumo de yacón de pulpa para el tratamiento en dosis de 2,5 ml/kg (grupos 1 y 3) y 5 ml/kg (grupos 2 y 4) durante 30 días, junto con una dieta moderadamente hipocalórica (30% menos que el consumo normal). Aplicaron análisis de la varianza (ANOVA) para evaluar el efecto hepatoprotector y utilizaron la prueba de Tukey para analizar diferencias entre tratamientos y dosis de zumo de yacón. Sus resultados indican que la prueba de Tukey les mostró un efecto hepatoprotector alto en

condiciones de intoxicación hepática severa con paracetamol. Concluyen que el zumo de yacón a 5 ml/ kg tuvo mayor efecto hepatoprotector.

Sánchez y Sotomayor (2015) investigaron el efecto hepatoprotector del zumo de *Opuntia Ficus* (tuna), variedad morada, en ratas con intoxicación hepática inducida por paracetamol, utilizando 36 ratas divididas en seis grupos con los tratamientos siguientes: 10 ml/kg de suero fisiológico; 10 ml/kg de suero fisiológico más paracetamol 400 mg/kg; silimarina 100 mg/kg más paracetamol 400 mg/kg y zumo a dosis 2,5 ml/kg, 5 ml/kg y 10 ml/kg más paracetamol 400 mg/kg. Extrajeron sangre por punción cardíaca y evaluaron los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato amino transferasa (AST), gamma glutamil transferasa (GGT) y otros. Sus resultados detallaron que el zumo de *O. ficus* redujo significativamente la actividad del ALT en los tres grupos tratados, después del tratamiento, AST y GGT disminuyeron significativamente sólo en el grupo VI, comparados con el grupo II, la concentración de bilirrubina total fue menor en el grupo IV y en el grupo V; sin embargo, los niveles de bilirrubina directa en estos grupos se compararon con los del segundo grupo. Concluyen que *O. ficus*, tuvo efecto hepatoprotector.

Cochachi y Fernández (2015) determinaron el efecto hepatoprotector y la toxicidad aguda del extracto etanólico de los tallos de *Encelia canescens* Lamarck en un modelo de intoxicación con paracetamol. Administraron paracetamol a una dosis de 200 mg/kg para inducir el daño hepático y para evaluar la protección, trataron a los animales con el extracto metanólico a dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg con referencia de estándar silimarina a una dosis de 300 mg/kg. Sus resultados mostraron que el extracto es seguro, ya que todos los parámetros evaluados se mantuvieron estables. En cuanto al efecto hepatoprotector, observaron que los grupos que recibieron el extracto etanólico mostraron niveles de transaminasas, fosfatasa, albúmina y proteínas totales similares a los del grupo control sano. Además, concluyen que la dosis de 400 mg/kg de *Encelia canescens* demostró el mayor efecto protector, comparable al del estándar de silimarina, sugiriendo que el extracto etanólico tiene un notable potencial para proteger el hígado contra el daño inducido por el paracetamol.

Heredia et al. (2016) extrajeron alcaloides de *Jatropha macrantha*. Müll. Arg. en un equipo Soxhlet. Realizaron la extracción de alcaloides de la harina del huanarpo macho (*Jatropha macrantha*. Müll. Arg.) con una mezcla de solventes de ciclohexano: etanol (70%: 30%). Su muestra estaba compuesta de diez gramos de harina de huanarpo macho con un porcentaje de humedad de 9,53 y un tamaño de partícula de número de

malla 40 (Tamiz USP). Realizaron un análisis de laboratorio utilizando el protocolo de maceración para determinar que el 1,2% de los alcaloides totales expresados en jatrofano estaban presentes en la muestra y llevaron a cabo cinco experimentos para extraer alcaloides. Sus resultados indicaron que el extracto con la mayor concentración fue el 2,15% de los alcaloides totales expresados en jatrofano. Concluyen en que la extracción que realizaron es más eficiente que la extracción por maceración.

2.1.3. Antecedentes Locales

Chipana (2024) evaluó los compuestos fenólicos presentes en las hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" para determinar el efecto hepatoprotector. Utilizó 30 ratas albinas de la cepa Holtzman organizadas en seis grupos e indujo daño hepático con la administración oral de paracetamol (acetaminofén) en una dosis de 250 mg/kg, teniendo como blanco al primer grupo tratado con suero fisiológico 4ml/kg, silimarina 50 mg/kg y extractos a dosis de 100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg más paracetamol 250 mg/kg. Sus resultados mostraron que los compuestos extraídos del huanarpo macho como flavonoides, saponinas, fenoles y algunos aminoácidos ejercieron un efecto protector sobre el hígado. En particular, la dosis de 250 mg/kg que demostró una mejora significativa en los marcadores que analizó como enzimas hepáticas TGO y TGP, los niveles de bilirrubina y la actividad de la fosfatasa alcalina, comparables a la silimarina. Dedujo que las hojas de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" posee efecto hepatoprotector.

Carrasco (2024) investigó el impacto de los compuestos fenólicos extraídos de la planta *Jatropha macrantha* M. Arg. sobre la función hepática en ratas con hiperlipidemia inducida por una dieta alta en grasas. Utilizó 35 ratas Holtzman y evaluó marcadores hepáticos clave. Sus resultados mostraron que los animales con hiperlipidemia presentaban un aumento significativo en la actividad de las enzimas hepáticas (TGO, TGP, FA) y en las concentraciones séricas de bilirrubina (BT, BD, BI), colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) y que al administrar los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha*, observó un efecto dosis dependiente a una dosis de 100 mg/kg porque redujo de manera significativa todos los biomarcadores. Sugirió que *Jatropha macrantha* tiene un efecto protector sobre la funcionalidad hepática al mejorar el perfil hepático.

Taboada (2023) analizó el efecto antioxidante y sobre la fertilidad del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. "huanarpo hembra". Realizó un tamizaje fitoquímico y cuantificó los niveles de fenoles

y flavonoides totales. Evaluó la capacidad antioxidante mediante el radical libre 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH) el 2,2-azino-bis-(3-etilbenzotiazolina)-6-sulfónico (ABTS) y el potencial antioxidante reductor del hierro (FRAP). Entre sus resultados presenció fenoles, flavonoides, glucósidos cardiotónicos, terpenos y lactonas. También demostró que a una dosis de 100 mg/kg del extracto atomizado aumentaron los niveles de testosterona, progesterona y estradiol. Paralelamente, observó que disminuyó significativamente los niveles de LH y FSH en machos. Finalmente, concluyó que los tallos de *C. diacanthus* tienen una mayor capacidad para mejorar la fertilidad y exhiben una actividad antioxidante superior en comparación con las hojas.

Atao (2023) valoró el efecto antioxidante del extracto etéreo y atomizado de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho”. Utilizó como métodos al DPPH, ABTS y FRAP. El contenido de fenólicos totales los determinó mediante el método de Folin-ciocalteu, mientras que el contenido de flavonoides los determinó mediante el método del cloruro de aluminio. Sus resultados mostraron que el extracto atomizado tuvo mayor contenido de flavonoides, contenido fenólico total y capacidad antioxidante que el extracto diluido, demostró también que la capacidad antioxidante del método ABTS fue de $497,81 \pm 1,70$ mol ET/mg de extracto, y la inhibición de ABTS fue de $75,97 \pm 0,24$. Concluye que *J. macrantha* M. Arg es una fuente de fenoles y flavonoides que presenta efecto antioxidante.

Saccsara (2023) investigó el efecto hipoglucemiante del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* "huanarpo hembra" en ratas Holtzman. Indujo la hiperglucemia en 50 ratas usando aloxano. Formó diez grupos, que recibieron distintas dosis del extracto (50 mg/kg, 100 mg/kg y 200 mg/kg), además de grupos de control y estándares (glibenclamida y metformina). Demostró que el extracto de los tallos a dosis de 50 mg/kg tuvo el mejor efecto, reduciendo significativamente los niveles de glucosa en sangre. Sugieren que *Cnidocolus diacanthus* posee propiedades hipoglucemiantes.

Bañico (2022) valoró el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Solanum Nitidum* Ruiz & Pavon “ñuñunga”. Empleó modelos experimentales para evaluar el daño hepático inducido por tetracloruro de carbono (CCl₄) en ratas Holtzman. Dividió a los animales en seis grupos a los cuales administró solución salina fisiológica, CCl₄, extracto (100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg) y un control positivo con silimarina. Reveló la presencia de catequinas, flavonoides, fenoles y taninos. Los resultados de su evaluación mostraron que la administración del extracto

redujo la actividad de la transaminasa pirúvica (TGP) y que la dosis de 250 mg/kg fue la que demostró el mayor efecto hepatoprotector. Concluye que el extracto de *S. nitidum* tiene un efecto protector sobre el hígado.

Pariona (2019) estudió el efecto hepatoprotector y antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Baccharis salicifolia* R. & P. “chilca”. Dividió a las ratas en cinco grupos administrándoles 200 mg/kg, 400 mg/kg y 600 mg/kg de extracto, cloruro de sodio y las sometió a un modelo experimental in vivo de hepatotoxicidad con paracetamol 600 mg/kg. Luego, obtuvo sangre directa del corazón y la sometió a un análisis midiendo los valores de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y transaminasa glutámico pirúvica (GPT) y por otro lado para la determinación de la actividad antioxidante realizó el método DPPH. Mencionó que los niveles de transaminasas disminuyeron significativamente, lo que le pudo demostrar que el extracto hidroalcohólico tiene un mejor efecto hepatoprotector a una concentración de 600 mg/kg, mientras que el efecto antioxidante le mostró que fue superior a una concentración de 100 g/ml con el reactivo trolox como patrón. Concluye que el extracto hidroalcohólico tiene una actividad hepatoprotectora y antioxidante.

2.2. Marco teórico

2.2.1. *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr.

1.2.1.1. Clasificación taxonómica. Se clasifica en:

Tabla 1

Clasificación taxonómica

Categoría	Descripción
División:	MAGNOLIOPHYTA
Clase:	MAGNOLIOPSIDA
Subclase:	ROSIDAE
Orden:	EUPHORBIALES
Familia:	EUPHORBIACEAE
Género:	<i>Cnidoscolus</i>
Especie	<i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr.
Nombre Vulgar:	“Huanarpo hembra”

Nota. Información tomada de la Blga. Laura Aucasime Medina, especialista en taxonomía de plantas.

1.2.1.2. Descripción botánica. Es un arbusto monoico de hojas alternas simples con pelos urticantes palmatinervias, presentan una inflorescencia en cimas dicotómicas. Flores blancas apétalas con discos, unisexuales con un tipo de fruto en cápsula elíptica y oblonga con presencia de pelos que se divide en tres mericarpios bivalvos y semillas lisas con carúncula (Saccsara, 2023).

El género *Cnidoscolus*, miembro de la familia *Euphorbiaceae*, se diferencia de otros por la peculiar presencia de pelos urticantes. Estos pelos se describen como una estructura con forma de aguja, que aloja en su base sustancias irritantes que al contacto de la piel con estos pelos provoca una reacción dolorosa. Si bien la ubicación de estos pelos puede variar (flores, frutos, tallos), su mayor concentración se encuentra en las hojas. En cuanto a su morfología, la mayoría de las especies de *Cnidoscolus* son arbustos, aunque algunas pueden llegar a ser árboles de hasta 30 metros. Por ejemplo, la especie *Cnidoscolus diacanthus*, es un arbusto que típicamente crece entre 1 y 2 metros de altura (Maya-Lastra y Steinmann, 2019; Taboada, 2023).

El tejido vascular está organizado en haces de xilema radiales. Las hojas son simples, alternas y con pecíolos largos, con tres lóbulos ovales, alcanzando dimensiones de 8-10 cm de largo por 9-12 cm de ancho. El pecíolo es elíptico, compuesto por capas de colénquima y parénquima. Las estructuras caulinares son aéreas, leñosas y con un mayor grosor en la base y protuberancias que se asemejan a callos. Las flores son pequeñas y blancas, pétalos en forma de disco y un ovario trilocular. Las inflorescencias son asimétricas y unisexuales. Aunque la formación de frutos es poco frecuente, estos son cápsulas urticantes. Las semillas son planas, carunculadas y de color pardo oscuro, caracterizadas por un endospermo evidente y cotiledones de mayor tamaño que la radícula (De la Cruz, 2023; Saccsara, 2023; Taboada, 2023).

1.2.1.3. Hábitat y distribución. La especie es más común en zonas semiáridas, especialmente en bosques caducifolios tropicales, crece de 1500 a 2600 m.s.n.m. No requiere suelo agrícola porque se desarrolla en suelo árido y semiárido (Maya-Lastra y Steinmann, 2019; Molina, 2025; Taboada, 2023). Esta especie es resistente a las fuertes lluvias y sequías y puede habitar áreas desérticas con suelos: arcillosos, areno-arcillosos, con clima cálido con temperaturas de 15 a 30 °C (Saavedra y Salas, 2019).

Cnidoscolus diacanthus es una especie que muestra gran resistencia tanto a fuertes lluvias como a sequías, siendo capaz de crecer en entornos desérticos con suelos que son arcillosos o areno-arcillosos, donde el clima es cálido, con temperaturas que oscilan entre 15 y 30 °C. En cuanto a sus características fenológicas, esta especie se

reproduce a través de sus semillas, con un periodo de propagación que abarca de diciembre a abril, coincidiendo con su fase de floración (De la Cruz, 2023). Durante la temporada de lluvias, las hojas y los tallos suelen adquirir un vibrante tono verde, aunque todavía no florecen. En cambio, en períodos de sequía, se da una profusa floración y los tallos muestran un color amarillento (Taboada, 2023).

1.2.1.4. Propiedades y usos medicinales.

El huanarpo hembra destaca por su rica composición fitoquímica, que incluye saponinas, esteroides, flavonoides, aceites esenciales y alcaloides. En particular, su alta concentración de proantocianidinas, convirtiéndola en una fuente de propiedades antiinflamatorias y antiartríticas, antioxidantes, antiinflamatorias, metabólicas, siendo significativamente importantes en la incidencia de enfermedades hepáticas (Duque, 2012). Estudios han resaltado la importancia de los flavonoides, demostrando propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y efectos beneficiosos en el metabolismo, lo que los hace relevantes para mitigar la incidencia de enfermedades hepáticas. Por tanto, la abundancia de flavonoides en esta planta adquiere gran importancia, sugiriendo un potencial protector contra el estrés oxidativo y el daño hepático causado por radicales libres (Duque, 2012).

Contiene alcaloides similares a la yohimbina, lo que le confiere una reconocida acción afrodisíaca y reconstituyente sexual. Esta especie también se utiliza tradicionalmente para tratar una variedad de afecciones, incluyendo lesiones por caídas, heridas, verrugas, hemorragias e incluso apendicitis aguda. Esto resalta su amplio potencial terapéutico en la medicina popular (Gonçalves et al., 2019).

Cnidioscolus chayamansa es reconocida en la medicina tradicional por su amplia gama de aplicaciones, siendo útil en el tratamiento de diversas afecciones como la obesidad, cálculos renales, hemorroides y acné. Sus propiedades medicinales incluyen efectos antiparasitarios, laxantes, diuréticos y lactógenos, además de contribuir a mejorar la circulación y la digestión, así como fortalecer las uñas. Un aspecto notable de esta planta es su capacidad para proteger el hígado; se ha demostrado que puede reducir significativamente, hasta en un 40%, el aumento de enzimas hepáticas clave, como el aspartato aminotransferasa y la transaminasa glutámico pirúvica, lo que subraya su potencial para mitigar el daño hepático (Orozco, 2013).

Esta especie es altamente valorada por sus atributos nutricionales y propiedades medicinales. Su aplicación abarca diversos ámbitos terapéuticos, incluyendo el tratamiento de afecciones oncológicas, gangrena, hipertensión, úlceras, diabetes

mellitus, así como su empleo como agente diurético, afrodisíaco, paliativo del reumatismo y mitigador de procesos inflamatorios (Bautista, 2010).

Tabla 2

Estudios realizados a Cnidoscolus diacanthus “huanarpo hembra”. Adaptado.

Acción terapéutica	Parte estudiada	Referencia
Antiespasmódico	Hojas y tallos	De la Cruz (2023)
Hipoglicemiante	Hojas y tallos	Sacccara (2023)
Diurética	Hojas y tallos	Janampa (2024); Manzanilla et al. (2021)
Antihipertensivo	Hojas y tallos	Escalante (2024)
Antidiabético	Hojas y tallos	Manzanilla et al. (2021)
Vasodilatador	Hojas y tallos	Nuñez (2024)
Antioxidantes	Hojas y tallos	Tinco-Jayo et al. (2024)

Nota. Información adaptada de De la Cruz (2023); Sacccara (2023); Janampa (2024); Manzanilla et al. (2021); Escalante (2024); Nuñez (2024); y Tinco-Jayo et al. (2024).

1.2.1.5. Composición química. La investigación química sobre este género ha recibido escasa atención, y hasta ahora solo se han analizado algunas de sus especies. En este contexto, se han identificado compuestos como fenoles, saponinas, flobataninos, glucósidos cardiacos, así como ácidos grasos, incluyendo el ácido mirístico. También se han encontrado antraquinonas, terpenos, taninos, alcaloides, flavonoides y minerales como sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, hierro, entre otros, en las hojas de *C. aconitifolius* (García-Martínez et al., 2014; Taboada, 2023).

En el análisis fitoquímico de las hojas de *Cnidoscolus* se identificó varios compuestos, incluyendo ácido ascórbico, proteínas, β -caroteno, vitaminas, así como minerales como calcio y potasio. Además de antracquinona combinada y la antracquinona libre (De la Cruz, 2023), Orozco (2013) destaca la importancia de algunas especies, como *C. aconitifolius*, en la nutrición humana, señalando que el contenido de vitamina C en sus hojas es siete veces mayor que el de la naranja y el limón. Asimismo, *C. aconitifolius* se distingue por ser una rica fuente de antioxidantes naturales, incluyendo flavonoides como el kaempferol-3-O-glucósido y el glucósido de quercetina-3-O.

2.2.2. *Compuestos fenólicos*

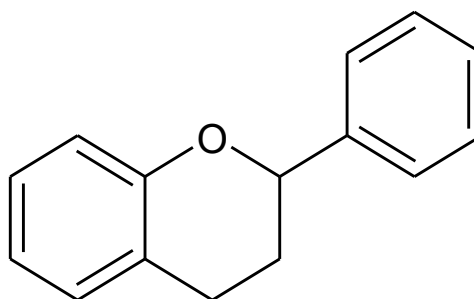
1.2.2.1. Flavonoides. Son metabolitos secundarios de las plantas, cuya estructura química se basa en un esqueleto de difenilpirano que consiste en dos anillos aromáticos (A y B) unidos por anillo heterociclo. Estos compuestos, que a menudo se encuentran en su forma glicosilada o esterificada, son los responsables de los colores amarillo, rojo y azul en muchas plantas y frutas. Además de su papel en la pigmentación, los flavonoides son valorados por su amplia gama de efectos farmacológicos, que incluyen la protección hepática, el apoyo a la salud vascular, la acción antitumoral, antiinflamatoria y analgésica, así como la capacidad para aliviar alergias y úlceras (Álvarez et al., 2016; Bonkanka, 2007).

Según la posición o los reemplazos en el anillo pirano, los bencénicos pueden ser flavononas, catequinas o auronas. flavonas, flavonoles (Chipana, 2024). Su estructura química está compuesta por 15 átomos de carbono (C6-C3-C6) que presentan varios sustituyentes. Se caracteriza por la unión de dos anillos bencénicos a través de un puente de tres carbonos, siendo que la mayoría de estas estructuras se encuentran en forma de glucósidos (Choque, 2018; De la Cruz, 2023; Valencia et al., 2017).

Hasta la fecha, se han identificado flavonoides como las proantocianidinas, presentes en las semillas de uva; las catequinas, que se hallan en el té verde y negro; y el kaemferol, que se puede encontrar en alimentos como la espinaca, la col china, las cerezas y el hinojo (Saccsara, 2023). Los flavonoides son reconocidos por su capacidad para neutralizar los radicales libres. Esta acción antioxidante puede variar dependiendo del tipo específico de radical libre al que se enfrenten (Martínez, 2012).

Figura 1

Estructura básica de un flavonoide.



2-fenilbenzopirona

Nota. Estructura química tomada de De la Cruz (2023) y Molina (2025).

- **Clasificación de los flavonoides**

Tabla 3

Clasificación de los flavonoides.

Tipo	Descripción
Flavonas y flavonoles	Contenidos en tintes de tonalidad amarilla. Se ubican en la posición 4 del anillo C y en la posición C3 no poseen grupo hidroxilo.
Flavanononas y flavanonoles	Son de tonalidad incolora o levemente amarilla, escasamente presentes y poco reconocidas entre los flavonoides.
Flavanonoles	El anillo c tiene un grupo carbónico en posición 4 y un grupo -OH en posición 3.
Antocianinas	Conjunto de pigmentos de mayor importancia, contribuyen con tonalidades como rosa, violeta y azul a las flores y frutas. En la posición 3 presentan un grupo -OH y un enlace doble entre los carbonos 3 y 4 del anillo C.
Isoflavonoides	Poseen el anillo heterocíclico en la posición 2, son constantemente coloreados y escasamente frecuentes, lo cual los distingue.

Nota. Información tomada de Monedero (2016) y Taboada (2023).

1.2.2.1.1. Flavonoides con capacidad hepatoprotectora. Los flavonoides han sido reconocidos como beneficiosos para la salud humana, desempeñando un papel significativo en la quimiopreención durante los últimos diez años, reconociéndose cerca de seis mil compuestos de origen flavonoide, encontrados en semillas, flores, hojas, tallos, raíces, frutas y brotes de varias especies vegetales. Diversos flavonoides han demostrado tener potentes efectos hepatoprotectores, por ejemplo, la eupatolitina y la arcapillina, extraídas de *Artemisia capillaris*, con una fuerte acción supresora contra el daño hepático inducido por CCl₄. De forma similar, se ha evidenciado la eficacia de los flavonolignanos y las flavanonas en *Silybum marianum*, la isobutrina y butrina en *Butea monosperma*, la linarina en *Buddleja* y la hiperina en *Álbum canario*, todos confirmando el potencial de estos compuestos como agentes protectores del hígado (Polimati et al., 2022).

Los flavonoides se caracterizan por su poderosa habilidad para inhibir varias enzimas, incluyendo la ciclooxigenasa, la α -amilasa, la lipoxigenasa, la xantina oxidasa, la α -glucosidasa y la aldosa reductasa, entre otras. Además, varias investigaciones han señalado la existencia de varios fitoquímicos con propiedades

hepatoprotectoras. Estos compuestos comprenden un extenso espectro de clases, como fenoles, terpenoides, flavonoides, lignanos, carotenoides, esteroides, aminoácidos, proteínas, taninos, glucósidos y alcaloides. Esta diversidad de compuestos resalta la capacidad de las plantas para salvaguardar el hígado y brinda un área prometedora para la creación de nuevos medicamentos (Polimati et al., 2022).

1.2.2.2. Terpenos. Son una amplia gama de compuestos formados a partir del ácido mevalónico, están compuestos por unidades de isopreno (2-metil-1,3-butadieno) de cinco carbonos. Se distinguen porque unos son llamados terpenos y sus formas modificadas son los terpenoides, que tienen diferentes grupos funcionales y cambios en sus grupos metilo (Bonkanka, 2007; Piñero et al., 2024).

Los terpenoides se subdividen en categorías como monoterpenoides, sesquiterpenoides, diterpenoides, sesterpenoides y triterpenoides (Cardeal et al., 2024; Piñero et al., 2024). Diversos estudios mostraron una habilidad notable de los terpenos para evitar las alteraciones en las enzimas del hígado (aspartato aminotransferasa) provocadas por el tetracloruro de carbono (Thaggikuppe et al., 2010).

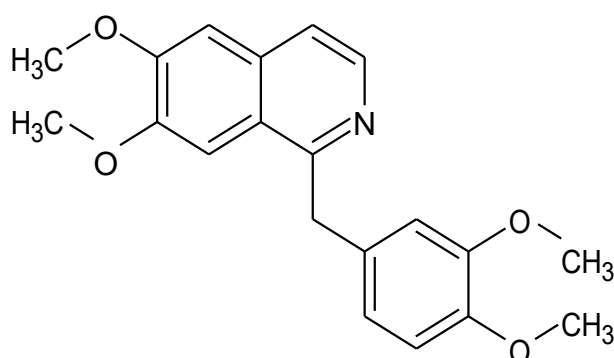
1.2.2.3. Alcaloides. Los alcaloides son sustancias naturales con propiedades significativas debido a su alta actividad farmacológica (Molina, 2025).

Estas son sustancias cíclicas que incluyen al menos un átomo de nitrógeno con una condición de oxidación disminuida. Usualmente elementales y de carácter heterocíclico (Anaya et al., 2016; De la Cruz, 2023). Debido a su esencia básica, suelen incorporar protones en su átomo de nitrógeno al estar en entornos citosólicos o vacuolares, logrando de esta manera una carga positiva en la mayoría de las situaciones. Normalmente, constituyen sales que se pueden disolver en agua como los citratos, malatos, tartratos y benzoatos (De la Cruz, 2023; Gupta et al., 2017; Sánchez y Figueroa, 2022).

Algunos estudios respaldan su propiedad hepatoprotectora a la presencia de un alcaloide isoquinolínico como la boldina protegiendo al hígado del daño inducido actuando como un atrapador de radicales libres protegiendo los hepatocitos del perjuicio oxidativo al neutralizarlos. El compuesto actúa en dos frentes: mejora las enzimas antioxidantes naturales del cuerpo y controla la producción de citoquinas proinflamatorias. Esta doble acción combate el estrés oxidativo y la inflamación, lo que protege las células y los tejidos. Al resguardar a los hepatocitos del daño oxidativo, también mantiene la integridad de sus membranas celulares. (Gutierrez y Jimenez, 2015).

Figura 2

Estructura básica de un alcaloide.



1-(fenilmetil)isoquinoleína

Nota. Estructura química tomada de De la Cruz (2023) y Molina (2025).

2.2.3. Hígado

1.2.3.1. Anatomía y Fisiología. El hígado es el órgano de mayor tamaño del cuerpo humano, a continuación de la piel. Su evolución embrionaria comienza alrededor de la cuarta semana de gestación, periodo en el que empieza a desarrollarse, llegando a un peso aproximado de 1.5 kg en la adultez. Durante el desarrollo fetal, este órgano se segmenta en dos partes fundamentales: los lóbulos derecho e izquierdo. Su peso es aproximadamente cuatro a cinco veces superior al del corazón y se ubica en la zona superior derecha del abdomen, justo bajo el diafragma, parcialmente resguardado por las costillas (Cochachi y Fernández, 2015; Machaca y Quispe, 2017).

El hígado humano tiene entre 50,000 y 100,000 lobulillos, que están organizados alrededor de una vena central. Esta vena se conecta con las venas hepáticas y luego con la vena cava. Cada lobulillo está formado por varias capas de células llamadas hepatocitos, que suelen formar parejas. Dentro de estas células hay pequeños túbulos llamados canalículos biliares, que transportan la bilis hacia los conductos biliares. Estos conductos atraviesan las paredes entre los lobulillos. Además, estos espacios contienen arteriolas hepáticas, que llevan sangre oxigenada a los tejidos que rodean los lobulillos (Martínez, 2012).

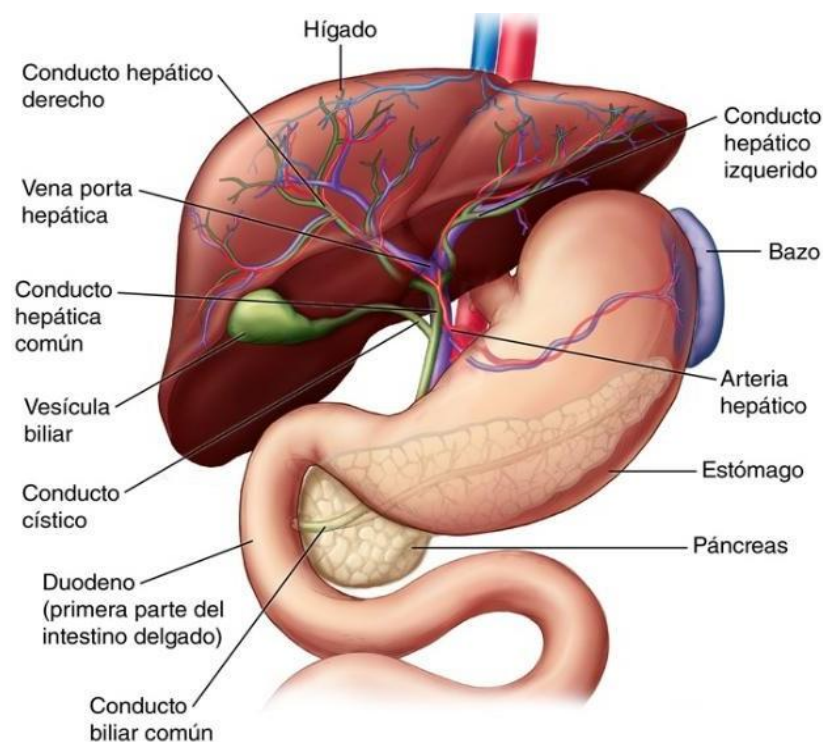
El hígado es un órgano crucial para mantener la homeostasis porque es encargado de varias tareas relacionadas con el cuerpo, como fabricar bilis, producir energía, guardar vitaminas y procesar carbohidratos, proteínas y grasas. La sangre lleva nutrientes al hígado a través de una vena llamada vena porta, lo que permite que el

hígado procese sustancias dañinas como el alcohol, toxinas, medicamentos y otras. Por

eso, muchas personas tienen problemas en el hígado, como el hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica, la hepatitis, la cirrosis y el cáncer de hígado (Figuroa, 2020). El metabolismo de los medicamentos ocurre en dos etapas. En la primera etapa hay reacciones de hidrólisis que rompen los enlaces éster y amida, liberando nuevos grupos químicos, además de reacciones de oxidación y reducción que modifican o crean nuevos grupos, todo ello mediado por el sistema enzimático citocromo P450. En la segunda etapa, los medicamentos o sus metabolitos se unen a sustancias producidas por el cuerpo, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico. Este proceso hace que los metabolitos sean más solubles en agua, lo que facilita su eliminación del cuerpo (Álvarez et al., 2016).

Figura 3

Anatomía el hígado.



Nota. Figura tomada de Cochachi y Fernández (2015).

1.2.3.2. Funciones. El hígado desempeña numerosas funciones esenciales en el organismo, destacándose en el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas, descomposición de fármacos y toxinas para desintoxicar el organismo, ya que las sustancias nocivas que llegan al hígado a través de la circulación portal son modificadas para reducir su toxicidad, un fenómeno conocido como "metabolismo de primer paso" (Bañico, 2022; Machaca y Quispe, 2017).

Por otro lado, el almacenamiento de glucógeno, hierro, cobre y vitaminas A, D, algunas del complejo B y proteínas esenciales, como la albúmina y la heparina. Además, regula el almacenamiento de la vitamina A y participa en su transporte a través de la síntesis de proteínas específicas y convierte la vitamina D en 25-dehidrocoleciferol, que luego se transforma en 1,25 dihidrocoleciferol en los riñones, facilitando la absorción de calcio (Bañico, 2022; Machaca y Quispe, 2017).

Asimismo, el hígado convierte la tiroxina en la forma activa que utiliza el cuerpo, llamada triyodotironina, y ayuda a descomponer tanto la insulina como el glucagón. También fabrica una hormona que estimula el crecimiento y produce bilis, necesaria para mezclar las grasas. Además, tiene un papel importante en el sistema inmunológico gracias a las células de Kupffer y de Pit. La producción diaria de bilis oscila entre 600 y 1200 ml, y su composición incluye ácidos biliares, bilirrubina conjugada (glucuronato de bilirrubina), fosfolípidos como la lecitina, electrolitos (sodio e ion bicarbonato), colesterol e inmunoglobulina A (IgA). Participa en el catabolismo hormonal, proceso en el cual los hepatocitos internalizan y degradan hormonas. También convierte ácidos grasos libres en triacilglicérols, que luego se almacenan en el tejido adiposo, y sintetiza lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Por último, las enzimas hepáticas modifican sustancias tóxicas para hacerlas más solubles y facilitar su excreción por la bilis o la orina (Bañico, 2022; Machaca y Quispe, 2017).

1.2.3.3. Marcadores de lesión hepática. Es posible examinar la eliminación de compuestos a través de la evaluación de las bilirrubinas (total, directa e indirecta), la estabilidad de las células del hígado (transaminasas) y la generación de proteínas (albúmina) (Cochachi y Fernández, 2015).

La valoración de enzimas es uno de los procedimientos más habituales, dado que en ciertas situaciones se incrementan cuando existe daño o patología del hígado (Cochachi y Fernández, 2015).

1.2.3.4. Transaminasas. Son las enzimas que están principalmente en este órgano y se analizan con una prueba de sangre. Este proceso es fácil y común: el paciente debe estar sin comer nada y se toma una muestra de sangre, normalmente de una vena del brazo (Cochachi y Fernández, 2015).

• **Transaminasa glutámica oxalacético (TGO)**

La transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), también conocida como aspartato aminotransferasa (AST), es una enzima que se encuentra en una variedad de tejidos, incluyendo el hígado, corazón, músculo esquelético, riñón, eritrocitos y linfocitos (Angulo et al., 2015; Machaca y Quispe, 2017), entonces cuando sus niveles en la sangre se elevan, a menudo es un indicador de daño en el hígado o el corazón. Esto también puede estar asociado con otras patologías, incluyendo ciertos tipos de cáncer y la destrucción celular en general (Cochachi y Fernández, 2015; Instituto Nacional del Cáncer, 2011). En el ámbito bioquímico, la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), desempeña un papel crucial al catalizar el cambio reversible de un grupo amino del aspartato hacia el α cetoglutarato. Esta reacción genera glutamato y oxalacetato. Luego, el oxalacetato se degrada a malato a través de la acción de la enzima deshidrogenasa malato (MDH) y el cofactor NADH (Machaca y Quispe, 2017).

• **Transaminasa glutámico pirúvica (TGP)**

La transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), también conocida como alanino aminotransferasa (ALT), se encuentra principalmente en el hígado, aunque también está presente en concentraciones menores en los leucocitos, eritrocitos, riñones, corazón, músculo esquelético, páncreas y pulmones. Cuando la membrana celular se daña, ambas transaminasas se liberan al torrente sanguíneo; sin embargo, esta liberación no siempre implica la muerte de las células hepáticas (Angulo et al., 2015). Niveles elevados de la enzima TGP/ALT en la sangre suelen ser un indicador de diversas condiciones, como la hepatitis, trastornos musculares y lesiones traumáticas. A nivel bioquímico, su función principal es catalizar la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al α cetoglutarato, lo cual resulta en la formación de glutamato y piruvato. Posteriormente, el piruvato generado es reducido a lactato por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), completando así una parte crucial del ciclo metabólico (Machaca y Quispe, 2017).

• Niveles normales de transaminasas

Las concentraciones habituales para el aspartato aminotransferasa (TGO) oscilan entre 5 y 40 UI/L, en cambio, para la alanina aminotransferasa (TGP), las concentraciones normales oscilan entre 5 y 30 UI/L. Ambas enzimas resultan muy útiles en el contexto clínico. A pesar de que históricamente se han empleado como indicadores para confirmar el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, su uso más relevante en la investigación de enfermedades hepáticas o musculares, donde su incremento en la sangre actúa como indicador de daño celular en dichos tejidos (Cochachi y Fernández, 2015).

Tabla 4

Valores normales en ratas de experimentación.

Prueba de transaminasas	Valores normales
aspartato aminotransferasa (TGO) o aspartato aminotransferasa (AST)	24-53 UI/L
alanina aminotransferasa (TGP) o alanino aminotransferasa (ALT)	77-157 UI/L

Nota. Información tomada de Chipana (2024).

1.2.3.5. Pruebas de función hepática. Entre los exámenes se incluyen la medición de enzimas como la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) y la glutámipirúvica (TGP), además de la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y la gammaglutamiltranspeptidasa (GGTP). También se revisan los niveles de protrombina y albúmina en la sangre, ya que estos indican la capacidad del hígado para producir sustancias necesarias. Estos análisis ofrecen una imagen completa de cómo está funcionando el hígado (Angulo et al., 2015).

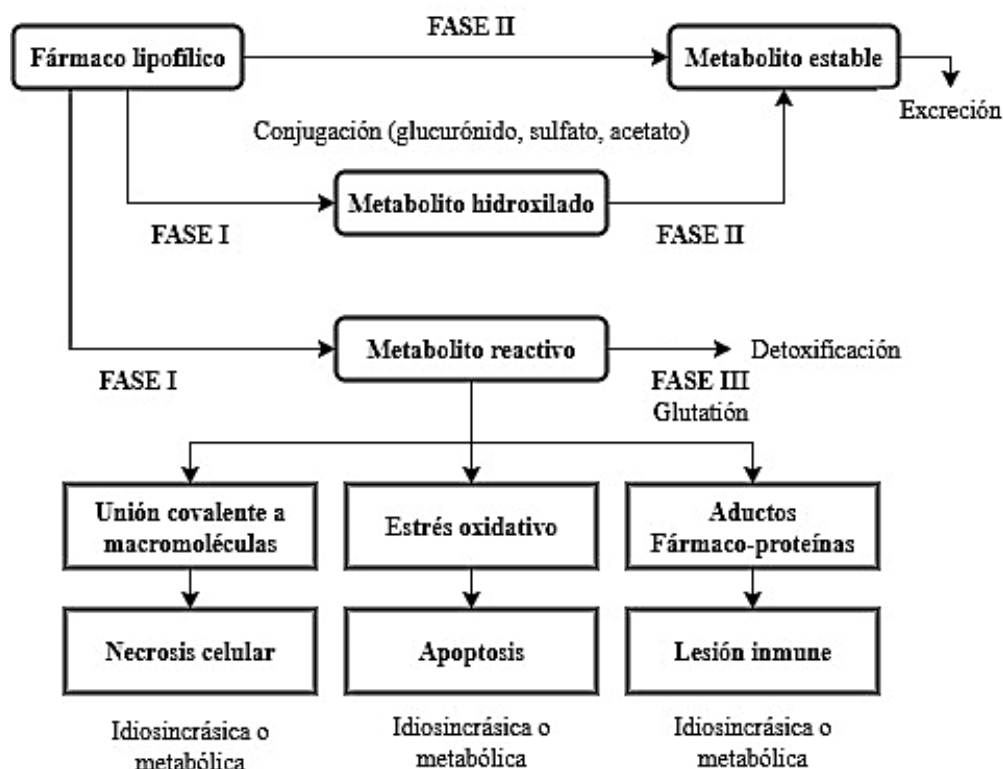
1.2.3.6. Metabolismo en el hígado. Se clasifica en:

Fase I: Implica reacciones de funcionamiento tales como la oxidación, reducción e hidrólisis. El propósito principal es aumentar la solubilidad en agua del compuesto, produciendo metabolitos que pueden ser activos o, en determinadas situaciones, potencialmente perjudiciales (Machaca y Quispe, 2017).

Fase 2: Centrado en reacciones de conjugación catalizadas por enzimas transferasas en el citosol. Este proceso convierte los metabolitos activos de la fase I en compuestos menos reactivos y más polares, facilitando así su eliminación del organismo (Machaca y Quispe, 2017).

Figura 4

Metabolismo de fármacos en el hígado



Nota. Figura tomada de Tejada (2010).

2.2.4. Hepatotoxicidad

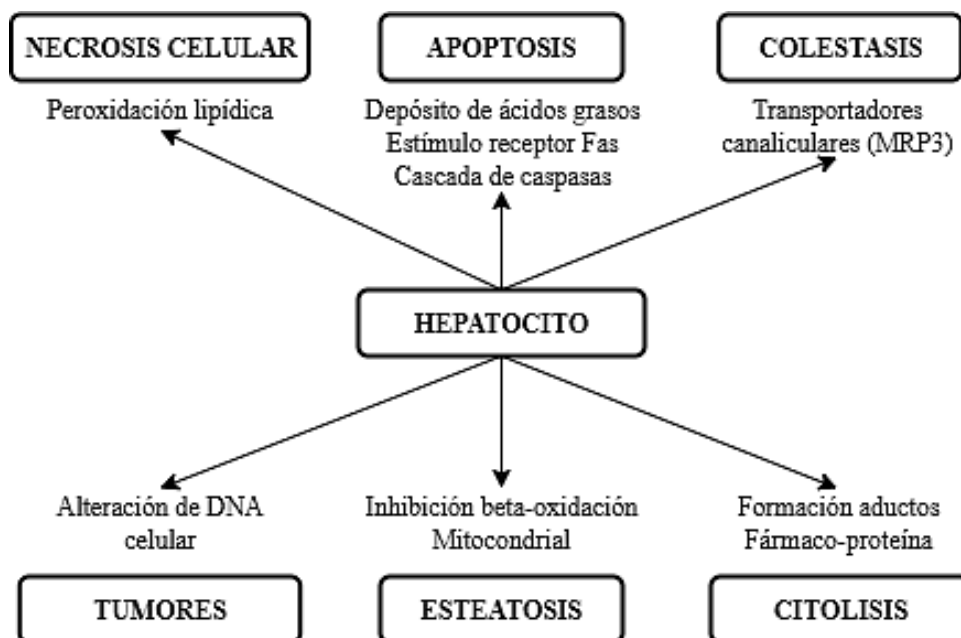
Se define como cualquier lesión o daño inducido en el hígado que resulta de la exposición a fármacos, suplementos o agentes no farmacológicos. Por su parte, una reacción adversa a medicamentos (RAM) se designa como la manifestación de efectos deletéreos e inintencionados que surgen al administrar dosis terapéuticas o profilácticas de un fármaco. Estos eventos adversos son una preocupación clínica significativa, ya que pueden comprometer seriamente la función hepática y la salud (Oscanoa et al., 2020).

A diferencia del paracetamol, cuya toxicidad hepática es dosis-dependiente y puede anticiparse, la mayoría de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) inducen daño hepatocelular de manera impredecible y por mecanismos idiosincráticos. El paracetamol puede resultar tóxico de forma aguda al ingerir más de 7,5 gramos, o de forma crónica si se consumen más de 4 gramos diarios de manera prolongada. Estas diferencias en los patrones de toxicidad reflejan mecanismos distintos de lesión hepática entre el paracetamol y los AINE (Goñi, 2016).

1.2.4.1. Mecanismo de hepatotoxicidad. Los mecanismos que explican la toxicidad hepática incluyen la necrosis celular asociada a la peroxidación de lípidos, la apoptosis, el estrés oxidativo, la formación de metabolitos reactivos capaces de inducir respuestas inmunológicas, y disfunciones en la actividad mitocondrial. El estrés oxidativo, generado por radicales libres, desempeña un papel clave en este daño. Estos radicales, caracterizados por poseer uno o más electrones desapareados, pueden originarse tanto de procesos internos del organismo como de factores externos. Aunque el estrés oxidativo puede perjudicar gravemente al hígado, su impacto puede ser atenuado mediante antioxidantes, los cuales protegen las células al inhibir o ralentizar la oxidación de elementos esenciales como lípidos, proteínas, carbohidratos y material genético (ADN). Cuando los hepatocitos resultan dañados, pueden liberar transaminasas al torrente sanguíneo en concentraciones elevadas, fenómeno conocido como hipertransaminasemia. Esta condición, definida por niveles superiores a 500 UI/ml, es común en enfermedades como hepatitis viral, toxicidad hepática o daño inducido por fármacos (Álvarez et al., 2016; Bañico, 2022; Cabrera y Serrano, 2014; Rosario, 2019).

Figura 5

Mecanismos patogénicos que contribuyen a la aparición de alteraciones hepatotóxicas.



Nota. Figura tomada de Tejada (2010).

1.2.4.2. Tipos de Hepatotoxicidad. Aunque muchos fármacos que atraviesan fácilmente las células grasas pueden perjudicar al hígado, los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos y los medicamentos para prevenir convulsiones son los que con mayor frecuencia ocasionan este tipo de daño. Al principio, se pensaba que el hígado estaba comprometido cuando los niveles de ALT eran el doble del límite establecido, pero ahora se considera que hay daño hepático cuando los niveles de ALT alcanzan cinco veces ese límite, o tres veces en cuanto a la bilirrubina total. En lo que respecta a la fosfatasa alcalina, se identifica un problema cuando los valores superan el doble de lo normal (Álvarez et al., 2016; Cano et al., 2017). La hepatotoxicidad puede clasificarse en:

a) Toxicidad inherente al xenobiótico: La toxicidad natural de los xenobióticos es un fenómeno que se puede anticipar y repetir en estudios con animales. Un buen ejemplo de esto es el daño al hígado provocado por el paracetamol, donde cualquier persona que consuma más de 10 gramos de una sola vez enfrenta un riesgo considerable de sufrir hepatitis severa. Esta enfermedad puede progresar rápidamente hacia una insuficiencia hepática aguda, con un alto riesgo de resultar letal si no se actúa de inmediato (Machaca y Quispe, 2017).

b) Toxicidad por idiosincrasia: Este tipo de afectación hepática está estrechamente ligada a factores genéticos y metabólicos individuales, lo que la convierte en una reacción impredecible e independiente de la dosis administrada. A menudo, estas respuestas implican mecanismos de hipersensibilidad que, aunque no dirigidos específicamente al hígado, terminan manifestándose en él. La lesión hepática idiosincrásica es la más común y suele presentarse como una reacción de hipersensibilidad. La exposición a medicamentos o sustancias no farmacológicas puede desencadenar distintos tipos de daño hepático. Por ejemplo, se considera una afectación celular importante cuando los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) superan tres veces el valor normal. En los casos en que predomina la colestasis, se observa un incremento significativo de la fosfatasa alcalina (ALP). Si estos cambios bioquímicos se acompañan de una duplicación en los niveles de bilirrubina, se considera un signo de daño hepático grave. Las manifestaciones clínicas de este tipo de toxicidad varían ampliamente: desde aumentos enzimáticos sin síntomas hasta necrosis hepática extensa o insuficiencia hepática aguda (Goñi, 2016; Machaca y Quispe, 2017).

1.2.4.3. Tratamiento farmacológico. Se presenta una tabla:

Tabla 5

Fármacos hepatoprotectores,

Terapia biliar		Fármacos lipotrópicos	Fármacos para terapia biliar y lipotrópicos	
Ácidos Biliares	Fármacos para terapia	Terapia Hepática	Combinación (terapia biliar y lipotrópicos)	
Ácido ursodesoxicólico	Cúrcuma Dimecrótico	Silimarina	Mentol, Canfeno, otros	Procaína, Diciclomina

Nota. Información tomada del Ministerio de Sanidad (2019).

1.2.4.3.1. Silimarina. Es un compuesto fitoquímico natural que se extrae de las semillas de la planta *Silybum marianum*. Este extracto, que ha sido utilizado con fines terapéuticos durante más de dos mil años, se presenta comúnmente de forma estandarizada. Sus potentes propiedades antioxidantes son clave para su función como hepatoprotector, ya que defiende al hígado del daño celular y del estrés oxidativo inducido por los radicales libres (Abarca y Onofre, 2017; Martínez, 2012).

Asimismo, se utiliza en el abordaje de enfermedades hepáticas por sus diversas propiedades terapéuticas, entre las que sobresalen su acción regeneradora sobre los hepatocitos y su capacidad para disminuir la síntesis de leucotrienos, contribuyendo así a reducir los procesos inflamatorios (Chipana, 2024).

Este extracto llamado también "pastilla de leche" contiene múltiples flavonolignanos, destacándose en particular las silibinas A y B, las isosilibinas A y B, la silicristina y la silidianina. De estos compuestos, las silibinas son las más presentes y cuentan con la mayor actividad biológica, representando entre el 60% y el 70% del extracto total. Luego se halla la silicristina, que ocupa aproximadamente un 20%; la silidianina, que abarca un 10%; y por último, la isosilibina, que representa cerca del 5% (Abarca y Onofre, 2017; Martínez, 2012; Torres, 2017).

En el ámbito médico, se utiliza para tratar condiciones crónicas del hígado, tales como la hepatitis crónica y la acumulación de grasa en el hígado. Asimismo, investigaciones recientes han analizado su potencial para combatir la fibrosis y los virus, indicando que podría tener aplicaciones adicionales en trastornos como la cirrosis (Jiménez-Arellanes y Rebolledo, 2015; MacDonald et al., 2021).

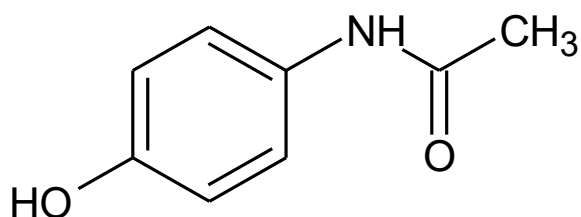
• Mecanismo de Acción

Ejerce una función protectora sobre el hígado al promover la creación de proteínas y fortalecer los mecanismos antioxidantes en el hígado. Esta función se origina de la activación de la ARN polimerasa I, lo que eleva la generación de ARN ribosomal y favorece la recuperación de los hepatocitos. Aparte de su habilidad para regenerar, la silimarina refuerza las membranas de las células, resguardando a los hepatocitos de agentes perjudiciales. Esta acción ayuda a que la recuperación del tejido hepático afectado sea más efectiva. Su uso se relaciona con mejoras significativas en la salud general del paciente, como la disminución de problemas digestivos, el incremento del apetito y del peso, así como la normalización de los resultados en pruebas hepáticas. También es notable su capacidad para facilitar la reparación del tejido hepático y potenciar las funciones de desintoxicación del órgano. Se ha evidenciado que aumenta los niveles de glutatión en el hígado en más del 35%, un tripéptido crucial para eliminar sustancias tóxicas presentes en la circulación sanguínea (Abarca y Onofre, 2017).

La silimarina presenta efectos antiinflamatorios al inhibir la acción del factor de transcripción NF-kB. En el ámbito celular, interviene en la regulación de la apoptosis al influir en el equilibrio entre las proteínas Bax y Bcl-2, lo que favorece la liberación del citocromo c y la activación de la caspasa 3. Además, se le atribuyen propiedades antiandrogénicas y un papel como modulador endocrino, debido a su capacidad para activar receptores estrogénicos. Frente al estrés oxidativo, actúa neutralizando radicales libres, preservando la funcionalidad mitocondrial y promoviendo la síntesis de compuestos con efecto protector. En cuanto a su acción metabólica, inhibe la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa, favorece la expresión del transportador GLUT-4, actúa como agonista del receptor PPAR- γ y reduce la señalización intracelular a través de las proteínas IRS-1, PI3K y Akt. Su función hepatoprotectora se manifiesta mediante diversos mecanismos: limita la generación de peróxidos lipídicos, neutraliza especies reactivas, altera las propiedades físicas de las membranas celulares y ralentiza el proceso de fibrogenesis hepática. Además, modula la actividad de los transportadores moleculares a nivel sistémico. Esta acción contribuye a prevenir la acumulación de sustancias dañinas en el hígado y potencia su capacidad de protección (Figuroa, 2020; Hernani y Alves de Lemos, 2012).

Figura 7

Estructura básica del paracetamol.



(N-(4-hidroxifenil) etanamida

Nota. Estructura química tomada de Sáez (2018).

• Hepatotoxicidad del paracetamol

El metabolismo del paracetamol se lleva a cabo principalmente en el hígado mediante procesos de conjugación, que representan el 95% de su biotransformación. Estos procesos implican la unión del fármaco con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína. Solo una pequeña fracción, aproximadamente el 5%, se metaboliza a través de la vía de la N-hidroxilación, catalizada por la isoenzima CYP2E1. Esta vía minoritaria produce N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), un metabolito altamente tóxico para el tejido hepático. En condiciones normales, el NAPQI es detoxificado eficientemente mediante su conjugación con glutatión. No obstante, si las reservas de glutatión se agotan, el NAPQI puede causar daño celular al interactuar con macromoléculas y generar radicales libres, lo que puede llevar a una necrosis hepática fulminante en menos de 12 horas. La toxicidad del paracetamol se potencia en situaciones donde la producción de NAPQI aumenta o las reservas de glutatión disminuyen. Esto ocurre en presencia de inductores del citocromo P450 o con la administración de fármacos que compiten por las vías de conjugación. La susceptibilidad a la hepatotoxicidad es particularmente alta en pacientes con alcoholismo crónico o malnutrición, ya que estos estados reducen significativamente las reservas de glutatión (Machaca y Quispe, 2017). En personas adultas, se considera que una dosis de 10 gramos es tóxica, y cantidades a partir de 15 gramos pueden resultar mortales. Además, la exposición continua a dosis entre 5 y 8 gramos diarios también puede producir efectos tóxicos. Durante las primeras 24 horas tras la ingesta, los síntomas son vagos y pueden incluir malestar general, náuseas y dolor en la zona abdominal. Aunque es posible observar una mejora aparente al cabo de 72 horas, suele coincidir con un incremento marcado en los niveles de enzimas hepáticas, como las transaminasas. El mayor grado de daño hepático suele manifestarse entre el tercer y cuarto día, momento en el cual pueden surgir

complicaciones serias como hemorragias, encefalopatía o insuficiencia hepática, muchas veces con desenlaces fatales (Candiotti, 2020).

• **Mecanismo de acción**

El paracetamol actúa como analgésico y antipirético principalmente al interferir con la enzima ciclooxigenasa, cuya actividad inhibe. Esta acción reduce la producción de prostaglandinas, compuestos que desempeñan un papel clave en la percepción del dolor y en los procesos inflamatorios. Además, este medicamento contribuye a regular la temperatura corporal al favorecer la pérdida de calor mediante mecanismos como la vasodilatación periférica y la sudoración (Abarca y Onofre, 2017; Sáez, 2018).

• **Farmacocinética y farmacodinamia**

El paracetamol se absorbe con rapidez en el sistema digestivo, logrando su nivel más alto en plasma entre los 30 y 60 minutos tras su administración. Su transformación ocurre principalmente en el hígado y luego es eliminado por los riñones a través de la orina. En personas con función hepática normal, la eliminación del fármaco suele completarse en un período de 2 a 4 horas. No obstante, en pacientes con insuficiencia hepática, este tiempo se extiende, lo que eleva el riesgo de toxicidad hepática (Abarca y Onofre, 2017). La mayor parte del paracetamol, que oscila entre el 85% y el 90%, se metaboliza en el cuerpo para facilitar su excreción a través de dos vías enzimáticas principales: la glucuronidación, que es realizada por la enzima UDP-glucuroniltransferasa (UGT), y la sulfatación, que es llevada a cabo por la sulfotransferasa (SULT). Solo un pequeño porcentaje, aproximadamente el 2%, se expulsa sin modificaciones a través de la orina (Candiotti, 2020).

Una proporción más baja, menor al 10%, es procesada por el sistema enzimático del citocromo P450, específicamente mediante la isoenzima CYP2E1, lo que produce NAPQI. En condiciones normales del organismo, este compuesto se inactiva al unirse con glutatión, permitiendo así su pronta eliminación. Sin embargo, en situaciones de sobredosis, desnutrición o consumo prolongado de alcohol, las vías de glucuronidación y sulfatación pueden verse saturadas (Candiotti, 2020).

Esto provoca que una mayor cantidad del medicamento se desvíe hacia el metabolismo por CYP2E1, incrementando la producción de NAPQI y disminuyendo los niveles de glutatión (Candiotti, 2020).

2.3. Marco Conceptual

2.3.1. Extracto Atomizado

El secado por atomización consiste en dispersar un líquido en forma de finas gotas dentro de una corriente de gas a elevada temperatura, alojada en una cámara de secado. A medida que el líquido se evapora desde la superficie de las gotas atomizadas, la temperatura del gas disminuye progresivamente. Esta reducción térmica ayuda a preservar la integridad del material, evitando su degradación por el calor durante la formación de las partículas sólidas (Palacios, 2020; Valencia et al., 2017).

2.3.2. Efecto Hepatoprotector

Hace alusión a la capacidad de ciertos compuestos para proteger al hígado frente a daños o agresiones. Este efecto suele estar asociado con su habilidad para neutralizar las especies reactivas de oxígeno, responsables de generar estrés oxidativo y afectar negativamente las células hepáticas. Diversas investigaciones respaldan que estas sustancias pueden ayudar a preservar tanto la estructura como la funcionalidad de las membranas de los hepatocitos. Además, su uso se vincula con una reducción en los niveles de enzimas hepáticas en el sistema circulatorio, lo cual es un parámetro comúnmente utilizado para diagnosticar daño en el hígado (Arnao-Salas et al., 2012).

2.3.3. Tamizaje Fitoquímico

Es un método de laboratorio diseñado para reconocer varios metabolitos secundarios que se encuentran en las plantas. Dentro de estos compuestos pueden incluirse los alcaloides, lactonas, cumarinas, y otros, los cuales se identifican a través de pruebas específicas que se basan en reacciones de precipitación y variaciones de color. Esta técnica no solo ayuda a investigar el potencial curativo de distintas especies vegetales, sino que también facilita el descubrimiento y la caracterización de nuevas sustancias que podrían tener aplicaciones en la farmacología (Aronés et al., 2022; Huallpa, 2018).

2.4. Marco Ético y Legal

Durante este estudio, se siguieron rigurosamente las pautas éticas definidas por el Comité Institucional de Ética para el Uso de Animales de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El cumplimiento de estas normas aseguró que todas las acciones llevadas a cabo respetaran elevados criterios de cuidado y bienestar animal (Comité Institucional de Ética para el Uso de Animales, 2022). Además de cumplir con la normativa local, con el objetivo de mejorar la calidad del estudio científico y minimizar el sufrimiento de los animales, se aplicó el principio de las 3Rs que incluye el uso de

métodos alternativos en lugar de animales cuando sea posible, el diseño de experimentos que requieran el menor número de animales posible y la mejora de los procedimientos para reducir el dolor y la molestia valiéndonos para ello del pentotal sódico 1 ml por cada 2,5 kg de peso del animal de experimentación (Romero-Fernandez et al., 2016). De igual forma, se respetó plenamente la legislación nacional establecida en la Ley N.º 30407, referente a la protección y bienestar animal en el Perú. Esta norma tiene como propósito garantizar el cuidado de los animales, promoviendo su resguardo y prohibiendo cualquier forma de abuso o trato cruel. Su cumplimiento refleja el compromiso ético y la responsabilidad que respaldan el desarrollo de esta investigación (Morales et al., 2023).

CAPITULO III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de Investigación

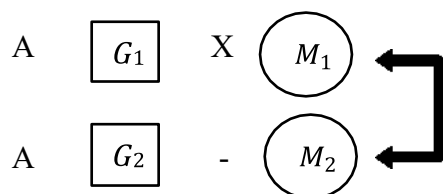
Básico experimental (Hernández-Sampieri et al., 2014).

3.2. Enfoque de Investigación

El enfoque es de tipo cuantitativo (Hernández-Sampieri et al., 2014).

3.3. Diseño de Experimentación

Es un diseño de tipo experimental puro de estímulo creciente, con posprueba únicamente y grupo de control (Hernández-Sampieri et al., 2014).



Donde: G es el grupo experimental, X es el tratamiento, M es la medición del efecto y – es la ausencia del mismo.

3.4. Unidad de Análisis

Hoja y tallo de *Cnidoscolus diacanthus* “huanarpo hembra”.

3.5. Población

Hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* “huanarpo hembra” que fueron recolectadas en el distrito de Ocos, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho.

3.6. Muestra

Cinco kilogramos de hojas y tallos secos de *Cnidoscolus diacanthus* “huanarpo hembra” que fueron recolectadas en el distrito de Ocos, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho.

3.7. Criterios de Selección

3.7.1. Criterios de Inclusión

Para el estudio se seleccionaron hojas y tallos con características organolépticas adecuadas.

3.7.2. Criterios de Exclusión

Se excluyó del estudio hojas secas y marchitas, ennegrecidas, rotas, cubiertas por hongos, sustancias extrañas y tallos en mal estado con insectos o algún tipo de parásito propio de la planta, también se excluirán las flores y raíces.

3.8. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

3.8.1. Recolección de Muestra Vegetal

El material vegetal fue recolectado de forma manual durante las primeras horas del día en el distrito de Ocros, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho, ubicado a una altitud de 2073 m s. n. m. Posteriormente, fue trasladado a los ambientes del laboratorio de Farmacología y Farmacognosia de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica para su procesamiento. En esta etapa, se efectuó una limpieza minuciosa a fin de eliminar restos de maleza, partículas contaminantes e impurezas adheridas. Una vez realizada la selección morfológica exhaustiva, las hojas fueron extendidas cuidadosamente sobre bolsas de papel kraft. El proceso de desecación se realizó por un periodo continuo de dos semanas, durante el cual se reemplazaron periódicamente las bolsas de papel con el fin de optimizar la ventilación y garantizar una deshidratación homogénea y controlada del material vegetal.

3.8.2. Secado y Maceración

Las muestras fueron procesadas para reducir su tamaño mediante trituración mecánica, utilizando un molino de cuchillas, con el objetivo de mejorar las etapas posteriores de secado y extracción. Se pesaron 500 g de hojas y tallos triturados para iniciar el proceso de maceración, el cual se realizó en un frasco de vidrio con etanol al 70% durante aproximadamente 15 días a temperatura ambiente y sin exposición a la luz directa, para cuidar la integridad de los metabolitos presentes. Una vez pasado el tiempo de maceración, se filtró la mezcla usando papel filtro. Luego, el líquido filtrado se concentró bajo presión con un evaporador rotatorio (Rotavapor R300 BUCHI), y el extracto semisólido fue secado en estufa a 40 °C durante 48 horas, almacenándose en el refrigerador hasta su uso.

3.8.3. Preparación del Extracto Atomizado

Para la obtención del extracto atomizado, se procedió a pesar 20 g del extracto seco de hojas de *Cnidioscolus diacanthus* "huanarpo hembra" y 100 g de maltodextrina, utilizada como agente encapsulante y portador. Ambos insumos fueron disueltos en 2 litros de agua destilada, bajo agitación continua, hasta alcanzar una dispersión homogénea y estable. La solución resultante fue transferida a un matraz Erlenmeyer,

asegurando condiciones de asepsia y protección frente a la exposición lumínica directa, con el fin de preservar los principios activos del extracto.

Posteriormente, la mezcla fue sometida al proceso de secado por atomización utilizando un secador por pulverización de laboratorio (OLTSD8000B). Este procedimiento permitió la transformación del extracto líquido en un polvo seco de granulometría fina, facilitando su conservación, manejo y posterior dosificación experimental. Finalmente, la muestra fue puesta en frascos ámbar hasta su utilización.

3.8.4. Tamizaje Fitoquímico

Para identificar la presencia de diversos metabolitos secundarios se llevó a cabo pruebas de identificación siguiendo el procedimiento metodológico descrito por Miranda y Cuellar mediante reacciones de coloración y precipitación (Miranda y Cuéllar, 2001). Para ello se usó 2 ml de extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" en cada tubo, prosiguiendo de la siguiente manera:

a) Prueba de Shinoda (flavonoides): Se añadieron seis pedazos metálicos de magnesio, junto con diez gotas de ácido clorhídrico concentrado, lo que resultó en una coloración roja intensa.

b) Prueba de Resinas (resinas): Se incorporaron 10 ml de agua destilada y etanol a la muestra en cuestión, lo que llevó a la aparición de un precipitado ligero, lo que sugiere la posible existencia de resinas.

c) Prueba de Dragendorff (alcaloides): Se agregó 1 ml del reactivo de Dragendorff. Esto provocó que apareciera un precipitado de color rojo intenso, indicando una notable presencia de alcaloides en la muestra.

d) Prueba de Mayer (alcaloides): Se añadieron dos gotas del reactivo de Mayer. La reacción mostró un precipitado blanquecino de aspecto coposo y con apariencia grumosa, lo que sugiere la posible existencia de alcaloides en la muestra.

e) Prueba de Wagner (alcaloides): Se añadió 1 ml del reactivo de Wagner y, tras mezclar, se observó un precipitado de tonalidad naranja rojiza intensa, lo que indica una reacción positiva para la detección de compuestos alcaloides.

f) Prueba de Ninhidrina (aminoácidos): Se agregaron diez gotas de ninhidrina, mezclando suavemente y luego se calentó en baño maría durante cinco minutos. Como resultado, se notó la aparición de un color azul violáceo.

g) Prueba de Kedde (glucósidos cardenólidos): Se incorporaron algunas gotas del reactivo Kedde y se dejó reposar durante cinco minutos a temperatura ambiente. Al final, se notó el surgimiento de un color violáceo que persistió.

h) Prueba de FeCl₃ (fenoles y taninos): Se añadieron tres gotas de una solución de tricloruro férrico al 5%, lo que llevó a la formación de un color vino negruzca.

i) Prueba de Catequinas: Con un tubo capilar, se colocó una gota del extracto sobre papel filtro junto con algunas gotas de carbonato de sodio. Después, el papel se sometió a luz ultravioleta, mostrando una mancha de un tono verde carmelita.

j) Prueba de espuma (saponinas): Se tomaron 2 ml del extracto y se mezclaron con cinco volúmenes de agua destilada. La mezcla se agitó con fuerza durante 10 minutos y se observó que la espuma apareció en la superficie, durando más de dos minutos.

k) Prueba de Benedict (azúcares reductores): Se incorporaron algunas gotas del reactivo de Benedict y luego se calentó en un baño de agua a temperatura controlada durante 10 minutos. Como resultado, se produjo un precipitado de color naranja rojizo.

l) Prueba de Lieberman-Buchard (triterpenos y esteroides): Se añadieron dos gotas del reactivo de Lieberman-Buchard, lo que permitió observar una serie de coloraciones distintivas: comenzó con un tono rosado, seguido de un naranja y finalmente un color verde.

m) Prueba de Fehling A y B (azúcares reductores): Se incorporaron diez gotas del reactivo Fehling A y diez gotas del reactivo Fehling B. La mezcla se calentó en un baño maría por 10 minutos, y se notó un color verde anaranjado con un precipitado de color rojo ladrillo.

n) Prueba de Baljet (lactonas): Se agregaron gotas del reactivo de Baljet, lo que provocó la creación de un precipitado de tono vino.

3.8.5. Procedimiento para la Recolección de Datos

3.8.5.1. Determinación del efecto hepatoprotector.

Para evaluar el efecto hepatoprotector se siguió el procedimiento descrito por Arnao-Salas et al. (2012) que indica lo siguiente:

3.8.5.2. Procedimiento Experimental

Se trabajó con 54 ratas de la cepa Holtzman de pesos entre 230 y 250 g, las cuales fueron aclimatadas durante una semana, proporcionándoles alimento balanceado y agua ad libitum. Fueron pesadas, codificadas y asignadas aleatoriamente a los

diferentes grupos experimentales. Antes de la administración de los tratamientos, se les retiró el alimento para un ayuno controlado. La dosificación se realizó por vía orogástrica durante cinco días consecutivos, distribuyéndose de la siguiente manera: Grupo I recibió suero fisiológico a 4 ml/kg; Grupo II recibió suero fisiológico seguido, una hora después, de acetaminofén a 500 mg/kg; Grupo III fue tratado con silimarina 50 mg/kg, seguida una hora después de acetaminofén 500 mg/kg; Grupos IV, V y VI recibieron extracto atomizado de hojas a dosis de 50 mg/kg, 100 mg/kg y 200 mg/kg, respectivamente, y los grupos VII, VIII y IX extracto atomizado de tallos en las mismas dosis; todos estos grupos fueron administrados con acetaminofén 500 mg/kg una hora posterior a los extractos. Tras finalizar la administración diaria, los animales fueron realimentados una hora después. Finalmente, 20 horas después de la última dosis los animales fueron sacrificados y se obtuvieron muestras de sangre mediante la punción cardiaca en tubos heparinizados y rotulados para la evaluación bioquímica de enzimas hepáticas, específicamente transaminasa glutámica oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en un laboratorio de análisis.

Tabla 6

Distribución de animales de experimentación.

Tratamiento	Grupos								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Suero fisiológico 4 ml/kg	X	X							
Acetaminofén 500 mg/kg		X	X						
Silimarina 50 mg/kg			X						
EAH 50 mg/ml				X					
EAH 100 mg/ml					X				
EAH 200 mg/ml						X			
EAT 50 mg/ml							X		
EAT 100 mg/ml								X	
EAT 200 mg/ml									X

Nota. EAH: extracto atomizado de hojas. EAT: extracto atomizado de tallos

3.9. Análisis de datos

Los datos correspondientes a la actividad enzimática de TGO y TGP fueron expresados como medias \pm desviación estándar. Para determinar la significancia estadística entre los grupos experimentales, se realizó un análisis de varianza (ANOVA)

seguido por la prueba post hoc de comparaciones múltiples de Tukey (HSD), que permitió identificar las diferencias específicas entre los grupos. El procesamiento estadístico se llevó a cabo con el software SPSS versión 24, adoptando un nivel de confianza del 95%.

3.10. Consideraciones Éticas

En el contexto de este estudio, se llevó a cabo una reflexión minuciosa sobre los principios éticos fundamentales relacionados con la utilización de plantas, priorizando tanto la responsabilidad social como la seriedad científica en cada fase del proceso. Se valoró y se dio respeto al saber ancestral de las comunidades de donde provienen las especies utilizadas, asegurando que su involucramiento se diera a través de un consentimiento informado. La obtención de las muestras se realizó de forma ética y sostenible, buscando reducir el impacto en el medio ambiente y prevenir la explotación desmedida de las especies empleadas. Desde la perspectiva metodológica, se aplicó un diseño experimental sólido para validar los resultados, evitando afirmaciones carentes de respaldo científico y asegurando una total transparencia en la explicación de los métodos utilizados (Sánchez-Aguirre et al., 2021).

Por otro lado, en la experimentación animal, se siguió un estricto protocolo ético para minimizar el dolor y garantizar el bienestar animal, en concordancia con las leyes vigentes. Durante todo el proceso, se mantuvo un trato humanitario, aplicando anestésicos adecuados y, al finalizar, los animales fueron eutanasiados de forma ética, cumpliendo con todas las normativas establecidas. Esto evidencia el compromiso con la ética y la responsabilidad en cada etapa del estudio (Morales et al., 2023; Romero-Fernandez et al., 2016).

CAPITULO IV. RESULTADOS

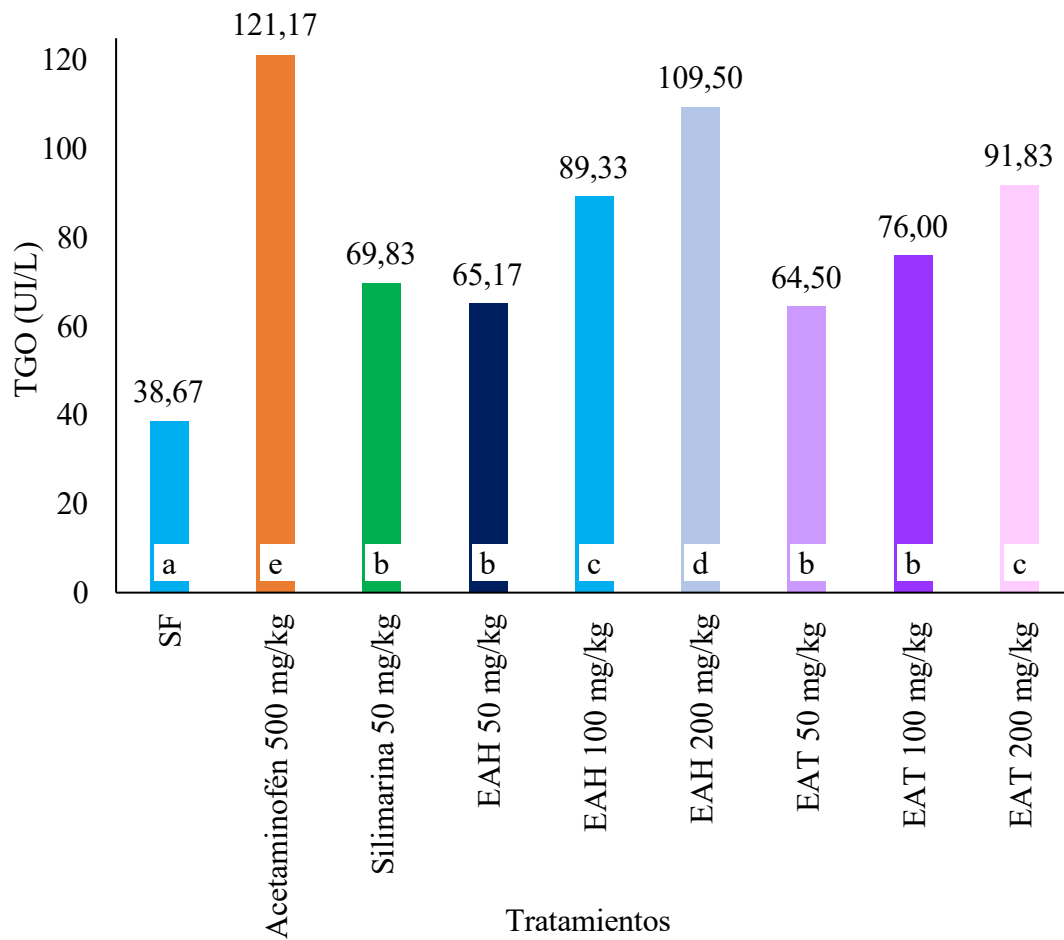
Tabla 7*Metabolitos secundarios identificados del extracto atomizado de hojas y tallos.*

Metabolito secundario	Ensayo	Observación	Resultado	
			EAH	EAT
Flavonoides	Shinoda	Presencia de coloración rojiza intensa	++	++
Resinas	Resinas	Precipitado tenue	++	++
Alcaloides	Dragendorff	Precipitado de tonalidad rojo intenso	+++	++
	Mayer	Precipitado blanquecino coposo	++	+++
	Wagner	Precipitado de tonalidad naranja rojiza	++	+++
Aminoácidos	Ninhidrina	Presencia de coloración azul violácea	++	+++
Glicósidos cardiotónicos	Kedde	Presencia de coloración violácea persistente	+	++
Fenoles y taninos	Cloruro Férrico	Presencia de coloración vino-negrusca	+++	+++
Catequinas	Catequinas	Mancha de tonalidad verde carmelita	+	++
Saponinas	Espuma	Formación de espuma por más de dos minutos.	++	+
Azúcares reductores	Benedict	Precipitado de naranja rojizo	+++	++
Triterpenos y esteroides	Lieberman Burchard	Coloración inicialmente rosada, seguida de naranja y una coloración verde	+++	+++
Azúcares reductores	Fehling	Tonalidad verde naranja con un precipitado rojo ladrillo	++	++
Lactonas y cumarinas	Baljet	Precipitado de color vino	+++	+++

Nota. EAH: extracto atomizado de hojas. EAT: extracto atomizado de tallos.

Figura 8

Actividad de transaminasa glutámica oxalacética (TGO) de Cnidoscolus diacanthus.

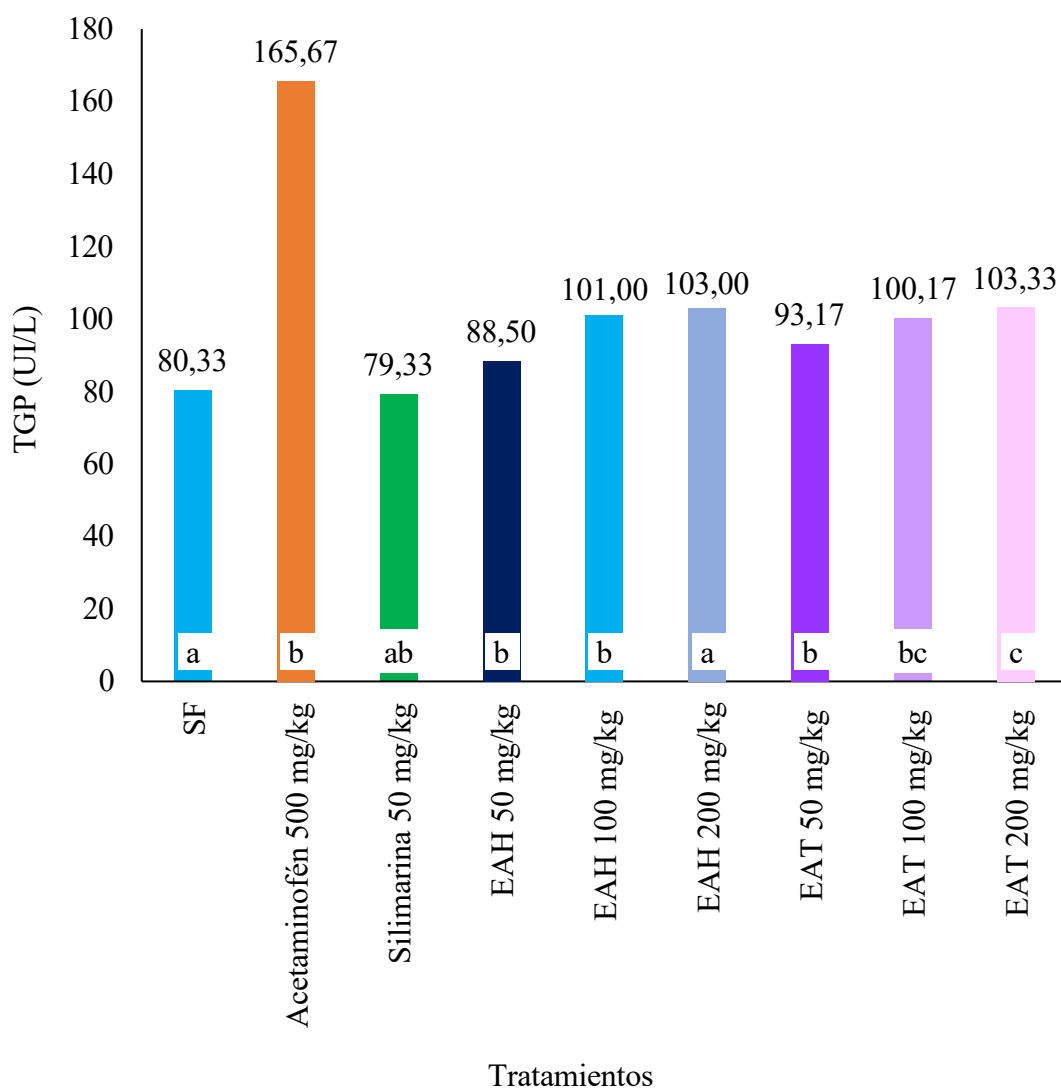


ANOVA ($p < 0,05$)

Nota. SF: suero fisiológico. EAH: extracto atomizado de hojas. EAT: extracto atomizado de tallos. TGO: transaminasa glutámica oxalacética. Todos los tratamientos recibieron acetaminofén 500 mg/kg una hora después de su administración.

Figura 9

Actividad de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) de Cnidoscopus diacanthus.



ANOVA ($p < 0,05$)

Nota. SF: suero fisiológico. EAH: extracto atomizado de hojas. EAT: extracto atomizado de tallos. TGP: transaminasa glutámico pirúvica. Todos los tratamientos recibieron acetaminofén 500 mg/kg una hora después de su administración.

CAPITULO V. DISCUSIÓN

El uso de recursos vegetales con propiedades medicinales se ha convertido en una alternativa terapéutica ampliamente adoptada, siendo alrededor del 80% de las plantas medicinales las que son utilizadas especialmente en regiones donde el acceso a medicamentos convencionales se ve restringido. Ante estas circunstancias, en muchas comunidades ha surgido la necesidad de encontrar compuestos con características hepatoprotectoras basadas en recursos vegetales. No obstante, para asegurar su efectividad y minimizar posibles riesgos, es indispensable que estas prácticas sean respaldadas por investigaciones científicas rigurosas, es así que numerosas especies vegetales albergan compuestos con actividad biológica que han sido utilizados en el abordaje de varias enfermedades (De la Cruz, 2023; Nuñez, 2024; Pérez-González et al., 2018).

En este contexto, se estima que el consumo excesivo de bacterias y bebidas alcohólicas causa hepatitis en aproximadamente 2 millones de personas en todo el mundo. Así mismo, gran parte de la región se ve afectada por la mortalidad por cirrosis y otras enfermedades hepáticas comunes, lo que se refleja en el elevado número de muertes. Por ello la tendencia de investigación de plantas ha atraído el interés de profesionales y grandes empresas farmacéuticas, brindando mecanismos técnicos y prácticos para acceder a las propiedades medicinales de muchas plantas, incluidas las antioxidantes que pueden prevenir la formación de radicales libres y ayudar a reducir la inflamación en el hígado promoviendo la eliminación de toxinas y reduciendo el daño (Frisancho, 2021).

En consonancia con esta perspectiva, el estudio se sustenta en el enfoque de la fitoterapia, que emplea compuestos bioactivos obtenidos de matrices vegetales como una alternativa terapéutica frente a diversas patologías. Estos compuestos, frecuentemente concentrados en extractos elaborados a partir de diferentes partes de la planta, han demostrado poseer actividades farmacológicas relevantes (Avello y Cisternas, 2010).

Por tanto, se evaluó el efecto hepatoprotector del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra"

frente a un modelo experimental de toxicidad hepática inducida por paracetamol, utilizando ensayos cualitativos de precipitación y coloración, siguiendo una metodología fundamentada en los principios descritos por Miranda y Cuellar (2001) con la finalidad de validar la presencia de diversos metabolitos secundarios relevantes, los cuales, dada su naturaleza y función intrínseca, sustentarían propiedades hepatoprotectoras. Esta confirmación no solo establece una base robusta para la comprensión de su composición fitoquímica, sino que también respalda contundentemente su potencial aplicabilidad terapéutica en el ámbito de la salud hepática.

La tabla 7 muestra el tamizaje fitoquímico (Anexo 7 y 8) realizado al extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" pudiendo observar que en las hojas se detectaron flavonoides (++) , resinas (++) , alcaloides (+++), aminoácidos (++) , glicósidos cardiotónicos (+) , fenoles y taninos (+++), catequinas (+) , saponinas (++) , azúcares reductores (+++), triterpenos y esteroides (+++), lactonas y cumarinas (+++). En los tallos, flavonoides (++) , resinas (++) , alcaloides (+++), aminoácidos (+++), glicósidos cardiotónicos (++) , fenoles y taninos (+++), catequinas (++) , saponinas (+) , azúcares reductores (++) , triterpenos y esteroides (++) , lactonas y cumarinas (+++). Resaltando que existe una presencia similar de metabolitos con actividad terapéutica tanto en hojas como en tallos; sin embargo, se observan ciertas prevalencias.

En las hojas, los metabolitos que predominaron fueron los alcaloides, fenoles y taninos, azúcares reductores, y triterpenos/esteroides y lactonas y cumarinas. Por otro lado, en los tallos, la composición se inclinó hacia la prevalencia de alcaloides, aminoácidos, fenoles y taninos, triterpenos y esteroides, y lactonas/cumarinas, sugiriendo además un perfil nutricional por la presencia de aminoácidos.

Investigaciones previas sobre *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra", han revelado una notable homogeneidad fitoquímica entre sus componentes, demostrando que tanto las hojas como los tallos de esta especie presentan una composición de metabolitos secundarios comparable. En esta misma línea, Escalante (2024) y Molina (2025), coinciden en la identificación de una rica diversidad de metabolitos secundarios en hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus*, entre los que destacan compuestos fenólicos, flavonoides, triterpenos, alcaloides y saponinas. La presencia de estas sustancias bioactivas se ha vinculado a efectos hepatoprotectores actuando como potentes antioxidantes, neutralizando las especies

reactivas de oxígeno (ROS), estabilizando las membranas celulares y previniendo la peroxidación lipídica. Además, han exhibido actividad antiinflamatoria, modulando las enzimas hepáticas y estimulando la regeneración celular en el tejido hepático, lo que podría explicar la reducción en los niveles de TGO y TGP observada en nuestra investigación.

La consistencia de estos hallazgos se extiende a otros autores como Nuñez (2024), Taboada (2023), De la Cruz (2023) y Janampa (2024), quienes también identificaron la presencia de metabolitos como flavonoides, alcaloides, taninos y compuestos fenólicos en extractos de *Cnidoscolus diacanthus*. La coincidencia en la expresión elevada de estos compuestos clave reafirma su potencial hepatoprotector.

A nivel del género *Cnidoscolus*, Muslim et al. (2022) y Freitag et al. (2015) en *Cnidoscolus aconitifolius* y García-Martínez et al. (2014) en *Cnidoscolus chayamansa*, también reportaron metabolitos similares, incluyendo flavonoides, triterpenos, ácidos grasos y compuestos fenólicos con acción antioxidante y hepatoprotectora. De igual forma, Pérez-González et al. (2018) identificaron triterpenos como lupeol acetato y flavonoides como Kaempferol-3,7-dimetil éter, los cuales han sido relacionados con la inhibición de daño hepático inducido por agentes tóxicos. Este perfil fitoquímico guarda similitud con los compuestos identificados en nuestro extracto atomizado, donde el efecto protector observado a 50 y 100 mg/kg puede estar relacionado con la presencia de este tipo de metabolitos secundarios.

En concordancia, Moura et al. (2019) documentaron la presencia de ácidos fenólicos como el ácido siríngico y ácido elágico, derivados de quercetina, cumarinas, terpenos como el α -terpineol, γ -terpineno, β -pineno y limoneno en *Cnidoscolus quercifolius*, componentes que han demostrado reducir marcadores de daño hepático y mejorar parámetros bioquímicos en modelos experimentales. Estos hallazgos encuentran una conexión directa con la acción del extracto de *Cnidoscolus diacanthus* en nuestro estudio.

De manera complementaria, Okwakpam et al. (2023) reportaron una alta concentración de glucósidos cianogénicos en *Cnidoscolus aconitifolius*, los cuales, si bien presentan ciertos riesgos en concentraciones elevadas, también forman parte del complejo perfil bioquímico característico del género. Por su parte, Manzanilla et al. (2021) confirmaron la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides, cumarinas y taninos en esta misma especie, metabolitos conocidos por sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios, con implicancias terapéuticas en la protección hepática. A su vez,

Tinco-Jayo et al. (2024) identificaron compuestos fenólicos y flavonoides de relevancia farmacológica, entre los que destacan el ácido clorogénico, ácido neoclorogénico, rutina, quercetina, 5,6,2'-trimetoxiflavona, cumarinas y genisteína, todos ellos asociados con mecanismos hepatoprotectores por su capacidad de neutralizar radicales libres, inhibir procesos inflamatorios y modular enzimas involucradas en la detoxificación hepática. Del mismo modo, cabe resaltar que Abarca y Onofre (2017) establecen un paralelo estructural con la silimarina, cuya arquitectura molecular está caracterizada por anillos aromáticos y grupos hidroxilo con patrones de conjugación que optimizan su actividad biológica. Esta similitud estructural resulta crucial para comprender la acción hepatoprotectora observada, ya que los metabolitos con arquitecturas químicas comparables tienden a interactuar con los mismos blancos celulares, como enzimas antioxidantes y receptores nucleares. Por consiguiente, los efectos terapéuticos identificados en el presente estudio se fundamentan en esta analogía, proporcionando una base racional al potencial hepatoprotector del extracto analizado.

En conjunto, los resultados de esta investigación se articulan coherentemente con la evidencia reportada por diversos autores, demostrando que el extracto de hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* no solo presenta un perfil fitoquímico consistente, sino que además posee una actividad hepatoprotectora significativa atribuible principalmente a la acción sinérgica de flavonoides, alcaloides y otros metabolitos secundarios.

Esto resulta particularmente relevante si se considera que el hígado juega un papel crucial en el metabolismo y en la eliminación de toxinas del organismo, gestionando diariamente una gran variedad de sustancias tanto internas como externas. En este proceso, se producen residuos cuya acumulación puede resultar dañina, afectando las células del hígado y ocasionando enfermedades hepáticas. Por ejemplo, un incremento en la actividad de TGP puede indicar daño celular, mientras que un nivel elevado en la actividad de la fosfatasa alcalina señala posibles problemas de colestasis. Aunque la medicina moderna se enfoca en el tratamiento de los síntomas, no hay medicamentos que realmente mejoren la capacidad del hígado para desintoxicar. Por ello, la investigación se ha dirigido hacia la exploración de extractos con propiedades que protegen el hígado. En este ámbito, se ha encontrado que los flavonoides y compuestos fenólicos como la quercetina, rutina, apigenina y miricetina son prometedores en estudios experimentales, gracias a sus estructuras químicas que

amplifican su efecto protector (Gajender et al., 2023; Wagay et al., 2021), el cual puede explicarse a través de mecanismos bioquímicos respaldados por diversos estudios. Por ejemplo, Gajender et al. (2023) demostraron que flavonoides como luteolina, crisina, hesperetina y apigenina no solo fortalecen el sistema antioxidante endógeno, sino que también regulan la actividad de enzimas hepáticas como la TGO y TGP, reducen la peroxidación lipídica e inhiben proteínas proapoptóticas, restaurando así el equilibrio celular en hepatocitos dañados. Estos mecanismos podrían estar replicándose en nuestro modelo experimental, dada la coincidencia fitoquímica con *Cnidoscolus diacanthus*.

Además, la acción protectora de los metabolitos presentes en esta especie no se limita a los flavonoides. Thaggikuppe et al. (2010) destacaron el papel de los terpenos como reguladores del metabolismo lipídico y estabilizadores de membranas celulares, contribuyendo a prevenir alteraciones hepáticas inducidas por agentes tóxicos. En el caso específico de nuestro extracto, estudios previos como los de Escalante (2024) y Molina (2025) han confirmado la presencia de triterpenos y terpenoides en *Cnidoscolus diacanthus*, lo cual sugiere una posible participación de estos compuestos en la reducción de los niveles de transaminasas observada en nuestro estudio.

Por otro lado, los alcaloides, también identificados en nuestra investigación, han sido descritos por Gutiérrez y Jiménez (2015) como agentes eficaces en la eliminación de radicales libres, especialmente el radical hidroxilo (OH), uno de los más reactivos y destructivos a nivel celular. Su capacidad para prevenir la peroxidación lipídica y mejorar la función mitocondrial contribuye significativamente a la recuperación funcional de los hepatocitos, lo que podría explicar en parte el efecto hepatoprotector observado con nuestro extracto a dosis bajas.

En la figura 8 se puede observar que el grupo intoxicado con paracetamol a dosis 500 mg/kg presentó un aumento significativo en la actividad de TGO (121,17 UI/L) respecto al grupo control (38,67 UI/L), confirmando el daño hepático inducido. En comparación, los grupos tratados con silimarina (69,83 UI/L) y con el extracto vegetal a 50 y 100 mg/kg mostraron una reducción significativa de la actividad de TGO, lo que indica un efecto protector del hígado. Particularmente se mostró que las dosis de 50 mg/kg de EAH (65,17 UI/L) y EAT (64,50 UI/L) tuvieron valores cercanos al grupo silimarina, sin diferencias significativas, lo que sugiere una eficacia comparable. Sin embargo, a dosis más altas como 200 mg/kg, tanto EAH como EAT mostraron aumentos en la actividad de TGO (109,50 y 91,83 UI/L), lo que podría indicar pérdida

de eficacia o un posible efecto inverso a dosis elevadas. Estos resultados respaldan el potencial hepatoprotector de *Cnidocolus diacanthus*, posiblemente relacionado con la presencia de compuestos antioxidantes con una respuesta que parece ser dependiente de la dosis administrada.

La prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) de la actividad de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) (Anexo 11) mostraron que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a los niveles séricos de TGO (AST), ya que se obtuvo un valor de F (139.423) y una significancia de p valor ($p < 0,05$) indicando que al menos uno de los tratamientos difiere significativamente de los demás, en términos de su efecto sobre la actividad enzimática hepática. La suma de cuadrados entre grupos representó la mayor parte de la variabilidad total, mientras que la variabilidad dentro de los grupos fue mucho menor (1298,500). Esto refuerza que los tratamientos aplicados fueron los principales responsables de las diferencias observadas en la actividad de TGO. Debido a la significancia del ANOVA, se procedió a un análisis post hoc que permitió identificar qué grupos difieren entre sí.

La comparación de medias mediante la prueba de Tukey (Anexo 12) de la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) permitieron identificar cinco subconjuntos estadísticamente distintos. El grupo control negativo de suero fisiológico se ubicó en el subconjunto a, con el valor más bajo de la actividad de TGO (38,667 UI/L), representando un hígado sano. Los grupos tratados con silimarina 50 mg/kg, EAT de 50 mg/kg, 100 mg/kg, y EAH de 50 mg/kg se agruparon en el subconjunto b, evidenciando una reducción significativa del daño hepático en comparación con el grupo tóxico, sin diferencias estadísticas entre ellos, lo que indica un efecto hepatoprotector comparable. Por otro lado, los tratamientos con EAH de 100 mg/kg y EAT de 200 mg/kg formaron parte del subconjunto c, con niveles de actividad de TGO intermedios, mientras que EAH de 200 mg/kg se situó en el subconjunto d, sugiriendo que dosis más elevadas del extracto pueden disminuir su eficacia. Finalmente, el grupo intoxicado con paracetamol 500 mg/kg presentó el valor más alto de actividad de TGO (121,167 UI/L) y se ubicó en el subconjunto “e”, confirmando un daño hepático severo. En conjunto, los resultados demuestran que el extracto de *Cnidocolus diacanthus* a dosis de 50 mg/kg ejerce un efecto hepatoprotector significativo, comparable al de la silimarina, y que dicho efecto tiende a perderse a dosis más elevadas.

Estos hallazgos se alinean con los reportados por Odetola y Oyagbemi (2010) en *Cnidoscopus aconitifolius*, donde dosis de hasta 1000 mg/kg del extracto etanólico restauraron significativamente los niveles de la actividad de ALT, AST y ALP tras intoxicación por paracetamol. El efecto fue atribuible a altos contenidos de compuestos fenólicos y flavonoides, que neutralizan especies reactivas de oxígeno (ROS) formadas por el metabolito tóxico NAPQI, y activan la vía Nrf2/ARE, elevando enzimas antioxidantes endógenas como SOD, CAT y GPx. De esta manera, la similitud en los metabolitos entre estudios refuerza el mecanismo antioxidante y hepatoprotector compartido.

De igual manera, Muslim et al. (2022) en *Cnidoscopus aconitifolius* evidenciaron que su extracto a dosis de 50 mg/kg redujeron la actividad de ALT, AST y colesterol, mientras aumentaban la albúmina y mejoraban la histología hepática en ratas intolerantes a CCl₄, resaltando que la dosis de 50 mg/kg en nuestro estudio muestra un efecto tan eficaz como la silimarina, correlacionándose con dosis protectoras reportadas por estos autores, sugiriendo una protección hepática eficaz. Mecánicamente, estos efectos pueden explicarse por la actividad antioxidante, antiinflamatoria y antiapoptótica de flavonoides, fenólicos, terpenos y alcaloides que como se observa, son resaltados por muchos estudios.

En la figura 9 se muestra el análisis de la actividad de TGP el cual evidenció un daño hepático significativo en el grupo tratado únicamente con paracetamol (165,67 UI/L), en contraste con el grupo control (80,33 UI/L), lo que confirma la hepatotoxicidad inducida. La silimarina (79,33 UI/L) mostró una reducción efectiva de la actividad de TGP, similar al control, validando su efecto hepatoprotector. Los EAH a dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg, así como el EAT en igual concentración, redujeron moderadamente los niveles de TGP con valores de 88,50 y 101,00 UI/L, respectivamente, aunque sin superar la eficacia de la silimarina. Llamativamente, el EAH a dosis de 200 mg/kg presentó un valor de 103,00 UI/L, levemente mejor que el EAT a dosis de 200 mg/kg (103,33 UI/L), que fue el tratamiento menos eficaz. En general, el extracto de *Cnidoscopus diacanthus* mostró actividad hepatoprotectora a dosis bajas e intermedias, aunque menos marcada que en la reducción de la actividad de TGO. Estos resultados sugieren que el extracto puede ser útil como agente hepatoprotector.

La prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) (Anexo 13) realizado para la actividad de TGP (ALT) mostró diferencias altamente significativas entre los grupos

de tratamiento, con un valor F de 135,325 y una significancia estadística de $p < 0,05$, indicando que los tratamientos aplicados influyeron significativamente en la variación de la actividad de TGP entre los grupos. La mayor parte de la variabilidad total se atribuye a las diferencias entre los grupos (tratamientos), mientras que la variabilidad dentro de los grupos fue mínima, lo cual refuerza la confiabilidad de los resultados obtenidos. Este análisis estadístico valida que las diferencias observadas en el gráfico de TGP no son producto del azar, sino del efecto real de los tratamientos, lo que justifica la aplicación del análisis post hoc para identificar las diferencias específicas entre grupos.

Es así que la prueba de Tukey la actividad de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) (Anexo 14) mostró que los grupos tratados con silimarina con un valor de 79,33 UI/L y suero fisiológico con un valor de 80,33 UI/L se ubicaron en el subconjunto a, demostrando que no hubo diferencias significativas entre ellos, lo que confirma el efecto hepatoprotector de la silimarina al reducir los niveles de la actividad de TGP a valores cercanos al control sano. El extracto de *Cnidoscolus diacanthus* a 50 mg/kg tanto de hojas como de tallos se ubicó en el subconjunto b, presentando una reducción parcial del daño hepático. Las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg de ambos extractos se agruparon en el subconjunto c, mostrando niveles más elevados de la actividad de TGP (100,17 UI/L a 103,33 UI/L), aunque sin diferencias significativas entre sí. Finalmente, el grupo intoxicado con paracetamol 500 mg/kg mostró un valor de 165,67 UI/L situándose en el subconjunto d, siendo estadísticamente diferente a todos los demás. Estos resultados confirman que las dosis bajas del extracto ejercen un efecto protector más marcado, mientras que las dosis altas podrían no ofrecer mayor beneficio.

En paralelo con estos hallazgos, Gutierrez y Jimenez (2015) obtuvieron resultados similares usando *Cnidoscolus chayamansa* a 100 mg/kg, observando una reducción significativa de la actividad de enzimas hepáticas (AST, ALT, ALP), atribuyendo el efecto a flavonoides que inhiben la actividad del citocromo P450 CYP2E1 responsable de la bioactivación de toxinas a metabolitos nocivos y potencian las enzimas antioxidantes endógenas. Esta acción coincide con los efectos parciales observados en nuestra investigación, especialmente con la actividad de TGP a 50 mg/kg, lo que sugiere un mecanismo común: los flavonoides mitigan el daño al disminuir la generación de radicales libres y restringir el estrés oxidativo.

De manera similar, Chipana (2024) reportó que el extracto de *Jatropha macrantha* "huanarpo macho", administrado a una dosis de 250 mg/kg, logró una

mejora significativa en la actividad de TGO, TGP, bilirrubinas y fosfatasa alcalina en ratas, efecto que fue atribuido a la estabilización de las membranas celulares, la activación de enzimas antioxidantes como catalasa y glutatión peroxidasa (GPx), y la estimulación de la regeneración hepática. Este mecanismo multifactorial coincide con los efectos observados en nuestro estudio, donde el extracto atomizado de *Cnidoscolus diacanthus* a dosis bajas (50 mg/kg) e intermedias (100 mg/kg) redujo significativamente la actividad de TGO y moderadamente la actividad de TGP, sin presentar diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo tratado con silimarina. Aunque la dosis utilizada por Chipana fue mayor, los efectos observados en nuestra investigación a menores concentraciones sugieren que *Cnidoscolus diacanthus* podría ejercer su actividad hepatoprotectora en un rango más bajo de dosis, lo que podría representar una ventana terapéutica más estrecha pero eficiente. En ambos casos, los compuestos fenólicos y flavonoides presentes en estas especies de la familia *Euphorbiaceae* parecen compartir mecanismos de acción antioxidante y regenerativo que convergen en la protección funcional y estructural del tejido hepático.

En paralelo, los hallazgos de Orji et al. (2016), quienes administraron extracto de *Cnidoscolus aconitifolius* a 250 y 500 mg/kg en ratas intoxicadas con plomo, mostraron una restauración significativa de las enzimas hepáticas AST, ALT y ALP. Este efecto fue atribuido a la neutralización de radicales libres generados por el metal, lo que pone de manifiesto el rol hepatoprotector de los compuestos fenólicos, flavonoides y alcaloides presentes en especies del género *Cnidoscolus*. En nuestra investigación, aunque se utilizaron dosis menores (50, 100 y 200 mg/kg), se observaron efectos protectores similares en los niveles de la actividad de TGO y TGP, especialmente a 50 y 100 mg/kg, lo cual sugiere que *Cnidoscolus diacanthus* puede ejercer su acción a menores concentraciones que otras especies del mismo género. No obstante, la disminución del efecto observada a 200 mg/kg en nuestros resultados podría indicar un umbral de eficacia, por debajo del cual se optimiza la actividad hepatoprotectora sin riesgo de saturación metabólica o efectos opuestos.

De manera complementaria, Amare et al. (2020) reportaron que el extracto de *Clutia abyssinica*, otra especie de la familia *Euphorbiaceae*, logró una reducción significativa de los biomarcadores hepáticos en modelos de daño inducido por CCl₄, especialmente a dosis de 200 y 400 mg/kg. Además, observaron una restauración morfológica del tejido hepático, lo cual refleja un mecanismo de acción integral. Estos datos se alinean con los nuestros, ya que la dosis intermedia de 100 mg/kg del extracto

de *Cnidocolus diacanthus* fue efectiva para reducir la actividad de TGP y TGO, aunque sin superar el efecto de la dosis de 50 mg/kg, lo que sugiere que la relación dosis-efecto no es lineal. Así, tanto en *Clusia* como en nuestro estudio, las dosis intermedias o moderadas parecen ofrecer un balance óptimo entre eficacia y seguridad, lo que refuerza la idea de que la respuesta hepatoprotectora está modulada por la concentración del extracto y la bioactividad de sus metabolitos secundarios.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES

1. Los metabolitos secundarios identificados en los extractos atomizados de *Cnidocolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" fueron flavonoides, alcaloides, catequinas, azúcares reductores, lactonas/cumarinas, triterpenoides/esteroides, saponinas, fenoles, taninos, aminoácidos, glucósidos cardiotónicos y resinas.
2. La actividad de TGO a dosis de 50 mg/kg, 100 mg/kg y 200 mg/kg fue para hojas: 65,17; 89,33 y 109,50 UI/L; tallos: 64,50; 76,00 y 91,83 UI/L y la actividad de TGP fue para hojas: 88,50; 101,00 y 103,00 UI/L; tallos: 93,17; 100,17 y 103,33 UI/L.
3. Los extractos atomizados de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" mostraron una variación significativa en la actividad de transaminasas en comparación con el grupo tratado con silimarina. En el caso de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), el valor de su actividad fue de 65,17 UI/L frente a 69,83 UI/L con silimarina; mientras que para la transaminasa glutámico pirúvica (TGP), se registró un valor de actividad de 88,50 UI/L frente a 79,33 UI/L con silimarina.

CAPITULO VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar investigaciones sobre la toxicidad aguda y subcrónica del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" para determinar un perfil de seguridad, reconocer la dosis máxima aceptable y analizar posibles efectos adversos.
2. Estandarizar el extracto vegetal mediante análisis fitoquímicos como HPLC o espectrofotometría, para identificar y cuantificar los compuestos bioactivos responsables del efecto.
3. Investigar el mecanismo de acción hepatoprotector, especialmente si el extracto actúa como antioxidante, antiinflamatorio o regulador enzimático, usando modelos moleculares y ensayos bioquímicos específicos.
4. Desarrollar formulaciones farmacéuticas como cápsulas, tabletas o suspensiones a base del extracto estandarizado, para facilitar su administración y futura aplicación terapéutica.
5. Explorar posibles interacciones farmacológicas entre el extracto de *Cnidocolus diacanthus* y medicamentos comúnmente utilizados para enfermedades hepáticas, especialmente paracetamol y otros hepatotóxicos.

CAPITULO VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Abarca, B., y Onofre, L. (2017). *Comparación del Efecto Hepatoprotector de Phyllanthus Niruri (Chancapiedra) con la Silimarina en Daño Hepático Inducido con Paracetamol en Animales de Experimentación* [Tesis de pregrado, Universidad Católica de Santa María]. Archivo digital. <https://n9.cl/yovrj>
- Álvarez, S., Soto, J., Quirós, V., y González, M. (2016). Hepatotoxicidad por sustancias de origen botánico. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 33(586), 11–17. <https://n9.cl/liba6>
- Amare, G., Belayneh, Y., y Meharie, B. (2020). Evaluation of Hepatoprotective Activity of the Crude Extract and Solvent Fractions of *Clutia abyssinica* (Euphorbiaceae) Leaf Against CCl₄ Induced Hepatotoxicity in Mice. *Journal of Experimental Pharmacology*, 12, 137-150. <https://n9.cl/e1shz>
- Anaya, A., Espinosa-García, F., y Reigosa, M. (2016). RA11 *Ecología, Química y Alelopatía*. (1.^a ed.). Plaza y Valdés. <https://n9.cl/tqrmn>
- Angulo, N., De Szarvas, S., Guevara, H., González, D., y Hernández, A. (2015). Pruebas de función hepática en escolares obesos. *Investigación Clínica*, 56(1), 12. <https://n9.cl/x08wi>
- Arnao-Salas, A., Suárez, S., Trabucco, J., Cisneros, R., & Elena, M. (2012). Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Smallanthus sonchifolius* (yacón) en un modelo de intoxicación con acetaminofén. *Anales de la Facultad de Medicina*, 73(3), 239-244. <https://n9.cl/bge3v6>
- Aronés, M., Cárdenas, E., Luna, H., Barbarán, S., y Gómez, M. (2022). Tamizaje fitoquímico, contenido de compuestos fenólicos y potencial antioxidante de trece plantas medicinales de los afloramientos rocosos del bosque de Piedras de Huaraca en Perú. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 88(2). <https://doi.org/10.37761/rsqp.v88i2.388>
- Atao, G. (2023). *Efecto antioxidante del extracto etéreo y atomizado de *Jatropha macrantha* M. Arg. “Huanarpo macho”, Ayacucho 2022* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga]. <https://acortar.link/TFncoT>
- Avello, M., y Cisternas, I. (2010). Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Revista médica de Chile*, 138(10), 1288-1293. <https://n9.cl/ef4ps>
- Bañico, E. (2022). *Efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Solanum nitidum* Ruiz & Pavon “ñuñunga”*. Ayacucho 2021 [Tesis de pregrado, Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga]. <https://acortar.link/wfrv9H>

- Bautista, W. (2010). *Determinación de los metabolitos secundarios de Cnidocolus basiacanthus y Jatropha macrantha para su validación y uso en el Perú*. 2010. [Tesis doctoral, Universidad Nacional de Trujillo]. <https://n9.cl/liyd4i>
- Bonkanka, C. (2007). *Evaluación farmacológica de terpenos y flavonoides de origen vegetal* [Tesis doctoral, Universidad Nacional de Trujillo]. <https://n9.cl/aqa1c>
- Cabrera, T., y Serrano, D. (2014). Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 14(1). <https://n9.cl/quplny>
- Candiotti, C. (2020). *Actividad antioxidante y hepatoprotectora del zumo de taperiba (Spondias dulcis sol. Ex parkinson) en ratas con hepatotoxicidad inducida por paracetamol* [Tesis de posgrado, Universidad Nacional Agraria La Molina]. <https://n9.cl/h7fh5>
- Cano, A., Cifuentes, L., y Amariles, P. (2017). Toxicidad hepática causada por medicamentos: *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 32(4), 337. <https://doi.org/10.22516/25007440.177>
- Carbonel, K. (2017). *Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de Gentianella nitida en un modelo experimental inducido por paracetamol* [Tesis de grado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. <https://n9.cl/alapd>
- Carrasco, L. (2024). *Funcionalidad hepática por efecto de los compuestos fenólicos de Jatropha macrantha M. Arg. "Huanarpo macho" en ratas con inducción de hiperlipidemia. Ayacucho-2023* [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga]. <https://n9.cl/or8uk>
- Chipana, D. (2024). *Efecto hepatoprotector de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de Jatropha macrantha Müll. Arg. "Huanarpo macho" en un modelo de intoxicación con acetaminofén, en ratas albinas. Ayacucho, 2024* [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga]. <https://n9.cl/s1tsc>
- Choque, A. (2018). *Actividad antiinflamatoria y antioxidante in vitro de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de Psidium guajava L "guayaba". Ayacucho 2017*. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga]. 14/10/24. <https://n9.cl/3cv85o>

- Cochachi, Y., y Fernández, D. (2015). *Toxicidad aguda y efecto hepatoprotector del extracto etanólico de los tallos de Encelia Canescens Lamarck., en ratas en un modelo de intoxicación con paracetamol*. [Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica]. <https://n9.cl/i9xlmo>
- Comité Institucional de Ética para el Uso de Animales. (2022). *Ética en Animales*. Investigación cayetano. <https://investigacion.cayetano.edu.pe/duari/orvei/ciea/>
- De Araújo, L., De Andrade, T., Silva, J., De Lima, J., y Quintans, L. (2014). Phytochemical screening and anti-inflammatory activity of *Cnidocolus quercifolius* (Euphorbiaceae) in mice. *Pharmacognosy Research*, 6(4), 345-349. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.138290>
- De la Cruz, L. (2023). *Efecto antiespasmódico del extracto hidroalcohólico de hojas y tallos de Cnidocolus diacanthus (Pax. & Hoffm.) Macbr. “Huanarpo hembra” en ileon aislado de rata, Ayacucho 2022*. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga]. <https://n9.cl/habdw>
- Duque, A. (2012). *Estudio de las propiedades antioxidantes de flavonoides alimentarios y su efecto sobre la biosíntesis de eicosanoides mediada por lipoxigenasa hepática* [Tesis de doctorado, Universidad de Extremadura]. <https://n9.cl/hfyf7>
- Escalante, E. (2024). *Efecto antihipertensivo del extracto atomizado de las hojas y tallos de Cnidocolus diacanthus (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. “Huanarpo hembra”*. Ayacucho 2023 [Tesis de pregrado, Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga]. <https://n9.cl/ay7ry>
- Figuroa, L. (2020). *Trabajo fin de grado actualización farmacológica de Silybum Marianum (l.) Gaertn. Silimarina y silibinina* [Tesis de pregrado, Universidad Complutense]. <https://acortar.link/IqsMy0>
- Freitag, A., Cardia, G., Da Rocha, B., Aguiar, R., Spironello, R., Grespan, R., Caparroz, S., y Bersani, C. (2015). Hepatoprotective Effect of Silymarin (Silybum marianum) on Hepatotoxicity Induced by Acetaminophen in Spontaneously Hypertensive Rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 538317. <https://doi.org/10.1155/2015/538317>
- Frisancho, M. (2021). *Efecto hepatoprotector del extracto etanólico y acuoso de hojas y flores de Lavatera arborea var. Sp (Malva silvestre) en ratones de laboratorio*,

- Cusco – 2021. [Tesis de licenciatura, Universidad Andina del Cusco].
<https://n9.cl/dhax7>
- Gajender, A., Mazumder, A., Sharma, A., y Azad, M. (2023). A Comprehensive Review of the Pharmacological Importance of Dietary Flavonoids as Hepatoprotective Agents. *Hindawi*. 2023, 139117, 17. <https://n9.cl/rqkqdb>
- García-Martínez, I, Jiménez-Arellanes, M., y Rojas-Tomé, S. (2014). Potencial biológico de especies medicinales del género *Cnidoscolus* (Euphorbiaceae). *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 45(4), 1-6. <https://n9.cl/96d5q>
- Gonçalves, L., Da Silva, J., Pereira, T., Rathinaraj, S., Rodrigues, F., Alves, F., Pereira, E., De Oliveira, D., y Florindo, M. (2019). Ethnobotanic, phytochemical uses and ethnopharmacological profile of genus *Cnidoscolus* spp. (Euphorbiaceae): A comprehensive overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 109, 1670-1679. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.015>
- Goñi, M. (2016). Semana Médica del Hospital Maciel 2016. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*. 3, 136. <https://acortar.link/LAQSSf>
- Gupta, M., Santana, A., y Espinosa, A. (2017). *Monografía de plantas medicinales de Panamá* [Monografía]. <https://n9.cl/0n1km>
- Gutierrez, R., y Jimenez, J. (2015). *Efecto protector del extracto acuoso de peumus boldus (boldo) frente a la inducción de cirrosis hepática con paracetamol y fenobarbital en ratas, comparado con la silimarina, Arequipa 2015* [Tesis de grado, Universidad Nacional de San Agustín]. <https://n9.cl/s4atc>
- Heredia, I., Burga, J., y Lara, E. (2016). *Extracción de alcaloides del Huanarpo macho (Jatropha macrantha Muell. Arg) en un equipo Soxhlet con mezcla de solventes Ciclohexano-Etanol*. [Tesis para obtener el título de Ingeniero Químico, Universidad Nacional del Callao]. <https://n9.cl/g48310>
- Hernández, A. (2013). *Fitofarmacología* (1ª ed.). Mc Graw Hill. <https://n9.cl/cu55>
- Hernández-Sampieri, R., Fernández Collado, C., y Baptista Lucio, P. (2014). *Metodología de la investigación* (6.ª ed.). McGraw Hill España. <https://n9.cl/xtpdq>
- Hernani, J., y Alves de Lemos, A. (2012). Silimarina. *Diagn tratamiento*. 17(1),18-20. <https://n9.cl/u4kyu>
- Huallpa, R. (2018). *Efecto sobre la motilidad intestinal del extracto hidroalcohólico de las hojas de Psidium guajava L. «guayaba» en ratones, Ayacucho 2018*. [Tesis

- para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga]. <https://n9.cl/hy9gv>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2011). *Definición de transaminasa glutámico-oxalacética sérica*. Diccionario de cáncer del NCI. <https://n9.cl/qg9kls>
- Janampa, F. (2024). *Actividad diurética del extracto atomizado de las hojas y tallos de Cnidoscolus diacanthus (Pax. & Hoffm.) Macbr. "Huanarpo hembra" en ratas Holtzman. Ayacucho 2022* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga]. <https://n9.cl/5nkj6z>
- Jiménez-Arellanes, M., y Gutiérrez, G. (2015). Efecto hepatoprotector de plantas medicinales y compuestos naturales contra el daño provocados por fármacos antituberculosos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 46(3), 11. <https://acortar.link/mE17Q5>
- Kamel, O., Karim, S., Bafail, D., Aldawsari, H., Kotta, S., y Ilyas, U. (2023). Hepatoprotective effects of bioactive compounds from traditional herb Tulsi (*Ocimum sanctum* Linn) against galactosamine-induced hepatotoxicity in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1213052>
- Lira, S., Canabrava, N., Benjamin, S., Silva, J., Viana, D., Lima, C., y Marques, M. (2017). Evaluation of the toxicity and hypoglycemic effect of the aqueous extracts of *Cnidoscolus quercifolius* Pohl. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 50(10), e6361. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20176361>
- MacDonald, K., Michán, L., Martínez, A., y Cerbón, M. (2021). Silymarin is an ally against insulin resistance: A review. *Annals of Hepatology. Ann Hepatol*. 23, 100255. <https://n9.cl/ngnl5>
- Machaca, R., y Quispe, A. (2017). *Evaluación del efecto hepatoprotector del zumo de Smallanthus sonchifolius (yacón), en ratas albinas Wistar con intoxicación hepática inducida por paracetamol, Puno 2016* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional del Altiplano]. <https://n9.cl/wd0zdq>
- Manzanilla, M., Acevedo, J., y Segura, M. (2021). Antidiabetic and hypotensive effect of *Cnidoscolus aconitifolius* (Mill) I.M Johnst leaves extracts. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15(6), 5245-5255. <https://n9.cl/q5jlp>
- Martínez, G. (2012). *Efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de Baccharis tricuneata (L.F.) Pers. «yana taya». Ayacucho 2012*. [Tesis de

- Licenciatura, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga].
<https://n9.cl/4ac77>
- Maya-Lastra, C., y Steinmann, V. (2019). Evolution of the untouchables: Phylogenetics and classification of *Cnidoscolus* (Euphorbiaceae). *Taxon*, 68(4), 692-713.
<https://doi.org/10.1002/tax.12093>
- Medina, U., Millán, M., Arana, V., & Segura, M. (2020). Actividad antioxidante y antiinflamatoria in vitro de extractos de chaya (*Cnidoscolus aconitifolius* (Mill.) I.M. Johnst). *Nutrición Hospitalaria*, 37(1), 46-55. <https://n9.cl/gdetv>
- Ministerio de Sanidad. (2019). (25 de mayo del 2019). *Grupo A de la clasificación ATC*. aemps.gob. <https://n9.cl/2o4150>
- Miranda, M., y Cuéllar, A. (2001). *Farmacognosia y productos naturales* (1.^a ed.). Editorial Poligráfica Félix Varela. <https://n9.cl/xlrbr>
- Molina, A. (2025). *Efecto espasmolítico del extracto atomizado de las hojas y tallos de Cnidoscolus diacanthus (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" en intestino de ratas Holtzman. Ayacucho 2024* [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga]. <https://n9.cl/zzsgd>
- Monedero, J. (2016). *Identificación y caracterización de flavonoides por espectrometría de masas en melazas residuales de un ingenio azucarero*. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad ICESI]. <https://acortar.link/x0O4WO>
- Morales, G., Gutiérrez, N., Solorzano, T., y Chipana, F. (2023). Criterios para la protección jurídica de los animales en la legislación y la jurisprudencia comparada. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 34(2). 18/09/24. <https://doi.org/10.15381/rivep.v34i2.22992>
- Moura, L., Da Silva, J., Lopes, T., Stephen, B., Rodrigues, F., Ernani, F., Pereira, E., Oliveira, D., y Florindo, M. (2019). Ethnobotanic, phytochemical uses and ethnopharmacological profile of genus *Cnidoscolus* spp. (Euphorbiaceae): A comprehensive overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1670-1679. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.015>
- Muslim, Z., Farizal, J., y Sunita, S. (2022). Effect of *Cnidoscolus aconitifolius* Extract on Rat Liver Injury Induced with Carbon Tetrachloride (CCl₄). *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(11). <https://acortar.link/Gh5fSe>

- Núñez, L. (2024). *Efecto vasodilatador del extracto atomizado de las hojas y tallos de Cnidoscolus diacanthus (Pax. & Hoffm.) Macbr. "Huanarpo hembra" en cuerpo cavernoso de pene aislado de ratas Holtzman* [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga]. <https://n9.cl/eko3dy>
- Okwakpam, F., Jamabo, M., y Amadi, B. (2023). Cardiovascular Biomarker Alterations in Wistar Rats Following Sub-Chronic Administration of Ethanolic Leaf Extract of *Chromolaena odorata*. *Asian Journal of Cardiology Research*, 6(1), 289-299. <https://n9.cl/z9h3n>
- Organización Mundial de la Salud. (2024). La OMS da la alarma sobre las hepatitis, OMS, <https://n9.cl/epziq>
- Orji, O., Ibiam, U., Aloke, C., Awoke, J., Aja, P., Okechukwu, P., Ezeani, N., y Nzubechukwu, E. (2016). Biochemical Assessment of Ethanol Leaf Extract of *Cnidoscolus aconitifolius* on Liver Integrity of Albino Rat Treated with Lead. *Global Journal of Pharmacology*. 10(4):108-113. <https://n9.cl/s94my>
- Orozco, A. (2013). *Caracterización farmacobotánica de tres poblaciones del género Cnidoscolus (chaya) con fines de cultivo y comercialización*. [Tesis para optar al título de Química Bióloga, Universidad de San Carlos de Guatemala]. <https://n9.cl/qgmod>
- Oscanoa, T., Moscol, S., Amado, J., Oscanoa, T., Moscol, S., y Amado, J. (2020). Características clínicas de la hepatotoxicidad asociada a la pirazinamida en pacientes de un hospital de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(3), 516-520. <https://n9.cl/vmo95>
- Oyagbemi, A., y Odetola, A. (2010). Hepatoprotective Effects of Ethanolic Extract of *Cnidoscolus aconitifolius* on Paracetamol-Induced Hepatic Damage in Rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 13(4), 164-169. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2010.164.169>
- Oyagbemi, A., y Odetola, A. (2013). Hepatoprotective and nephroprotective effects of *Cnidoscolus aconitifolius* in protein energy malnutrition induced liver and kidney damage. *Pharmacognosy Research*, 5(4), 260. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.118817>
- Palacios, L. (2020). *Secado por aspersión de mieles de caña como base para la obtención de productos instantáneos de panela*. [Tesis de doctorado, Universidad Nacional de Colombia]. <https://n9.cl/fv8dn>

- Pariona, A. (2019). *Efecto hepatoprotector y antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de Baccharis salicifolia R. & P. "chilca". Ayacucho 2018*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga]. <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/4399>
- Peña, M., Reyes, B., Tomala, M., & Castro, J. (2022). Formas de transmisión, consecuencias y prevalencia de la Hepatitis Viral: Un estudio Epidemiológico en Latinoamérica. *Revista Científica Higía de la Salud*, 7(2). <https://doi.org/10.37117/higia.v7i2.756>
- Pérez-González, M., Macías-Rubalcava, M., Hernández-Ortega, S., Siordia-Reyes, A., y Jiménez-Arellanes, M. (2019). Additional compounds and the therapeutic potential of *Cnidocolus chayamansa* (McVaugh) against hepatotoxicity induced by antitubercular drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 117, 109140. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109140>
- Pérez-González, M., Siordia-Reyes, A., Damián-Nava, P., Hernández-Ortega, S., Macías-Rubalcava, M., y Jiménez-Arellanes, M. (2018). *Hindawi*. 3896517. <https://doi.org/10.1155/2018/3896517>
- Piñero, J., Sifaoui, I., y López, A. (2024). *Extracción de compuestos activos de las plantas* [Diapositiva de PowerPoint]. Collegesidekick. <https://n9.cl/zik0c>
- Polimati, H., Pragada, R., Thuan, N., y Tatipamula, V. (2022). Hepatoprotective potential of bioflavonoids. En *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 72, pp. 259-285). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823944-5.00014-4>
- Romero-Fernandez, W., Batista-Castro, Z., De Lucca, M., Ruano, A., García-Barceló, M., Rivera-Cervantes, M., García-Rodríguez, J., y Sánchez-Mateos, S. (2016). El uno, dos, tres de la experimentación con animales de laboratorio. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 33, 288-299. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.332.2169>
- Rosario, P. (2019). *Efecto protector de la almendra de semillas de Cucurbita ficifolia Bouché (calabaza blanca) en el daño hepático inducido por paracetamol en ratones* [Tesis para optar el título de Licenciada en Nutrición, Universidad Mayor de San Marcos]. <https://n9.cl/jq98p>
- Saavedra, D., y Salas, M. (2019). Desarrollo de celdas solares sensibilizadas con colorantes naturales obtenidos de plantas nativas del Perú para el caserío Angolo-Morrope. *Revista científica*, 9(2). <https://acortar.link/KKyKmJ>

- Saccsara, F. (2023). *Efecto hipoglicemiante del extracto atomizado de Cnidoscopus diacanthus (Pax. & K. Hoffm.) J. F. Macbr. "Huanarpo hembra" en ratas con diabetes mellitus experimental. Ayacucho 2022*. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga]. <https://acortar.link/JivslG>
- Sáez, P. (2018). *Estudio mecanocuántico de la estructura molecular del paracetamol* [Tesis de pregrado, Universidad de Valladolid]. <https://acortar.link/Tx4P3J>
- Sánchez, C., y Sotomayor, G. (2015). *Efecto hepatoprotector del zumo de fruta de la Opuntia ficus indica (tuna), variedad morada, en ratas con intoxicación hepática inducida por paracetamol* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. <https://acortar.link/SWycZC>
- Sánchez, F y Figueroa, G. (2022). *Fitoquímica (1.ª ed.)*. Ahumada C. <https://n9.cl/p7dxg>
- Sánchez-Aguirre, O., Linares-Márquez, P., Sánchez-Medina, A., Cano-Asseleih, L., Sánchez-Aguirre, O., Linares-Márquez, P., Sánchez-Medina, A., y Cano-Asseleih, L. (2021). Consideraciones bioéticas para la investigación científica de plantas medicinales contra el cáncer en México. *Revista Latinoamericana de Bioética*. 21(1), 45-60. <https://doi.org/10.18359/rlbi.5010>
- Taboada, D. (2023). *Efecto antioxidante y sobre la fertilidad del extracto atomizado de las hojas y tallos de Cnidoscopus diacanthus (Pax. & Hoffm.) Macbr. "Huanarpo hembra". Ayacucho-2022*. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional San Cristobal de Huamanga]. <https://n9.cl/ckbpy>
- Tejada, F. (2010). Hepatotoxicidad por Fármacos. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 3(3), 177-191. <https://n9.cl/ekw2v>
- Thaggikuppe, P., Jitendra, B., Abhishek, S., Sellappan, M., Kumar, P., y Vijayan, P. (2010). Hepatoprotective activity of terpenoids and terpenoid fractions of *Scoparia dulcis* L. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 10(1), 263. <https://doi.org/10.3742/OPEM.2010.10.4.263>
- Tinco-Jayo, J., Pérez-Chauca, L., Castilla-Torres, N., Enciso-Roca, E., Taboada, D., Nuñez, L., Moscoso, L., Arroyo, J., Aguilar-Felices, E., & Herrera, O. (2024). The Antioxidant Activity of Atomized Extracts of the Leaves and Stems of *Cnidoscopus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. From Peru and Their

- Effect on Sex Hormone Levels in Rats. *Molecules*. 29(19), 4554. <https://doi.org/10.3390/molecules29194554>
- Torres, L. (2017). *Evaluación de agentes hepatoprotectores en el daño inducido por tetracloruro de carbono y acetaminofen y su aplicación en la evaluación de un extracto de Centaurea americana* [Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de Nuevo León]. <http://eprints.uanl.mx/17828/>
- Troncoso, L., y Guija, E. (2013). Efecto antioxidante y hepatoprotector del *Petroselinum sativum* (perejil) en ratas, con intoxicación hepática inducida por paracetamol. *Anales de la Facultad de Medicina*, 68(4), 333. <https://doi.org/10.15381/anales.v68i4.1199>
- Universidad San Ignacio de Loyola. (20 de junio del 2022). *Perú reporta 174 casos de Hepatitis B cada mes*. Blogs USIL. <https://n9.cl/38uqyg>
- Valencia, E., Ignacio, I., Sosa, E., Bartolomé, M., Martínez, H., y García, M. (2017). Polifenoles: Propiedades antioxidantes y toxicológicas. *Revista de la Facultad de Ciencias Químicas*, 16. <https://n9.cl/n1x3s>
- Wagay, N., Rafiq, S., Rather, M., Tantray, Y., Lin, F., Wani, S., El-Sabrou, A., Elansary, H., y Mahmoud, E. (2021). Secondary Metabolite Profiling, Anti-Inflammatory and Hepatoprotective Activity of *Neptunia triquetra* (Vahl) Benth. *Molecules*. 26(23), 7353. <https://doi.org/10.3390/molecules26237353>

ANEXOS

Anexo 1

Matriz de definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Valoración	Escala de medición	Ítem del instrumento
Extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidocolus diacanthus</i> (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”	Proceso de secado que convierte líquidos en un formato de polvo, conservando las propiedades del material al evitar el daño por calor (Valencia et al., 2017).	En 2 litros de agua destilada se mezclaron y disolvieron 20 gramos de la muestra y 100 gramos de maltodextrina.	Concentración del extracto	Concentraciones de 50, 100 y 200 mg/kg.	mg/kg	Razón	Tamizaje fitoquímico para la identificación de metabolitos
Efecto hepatoprotector en un modelo de intoxicación con paracetamol	Potencial de una sustancia para salvaguardar el hígado de lesiones, preservando su funcionamiento adecuado y evitando su deterioro (Arnao-Salas et al., 2012).	Se determinó el efecto hepatoprotector en un modelo de intoxicación con paracetamol según Arnao-Salas et al. (2012).	Función hepática	Niveles séricos de TGO y TGP	UI/L	Razón	Resultados de análisis bioquímico en suero de TGO y TGP

Anexo 2

Matriz de consistencia

Título: Efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra” en un modelo de intoxicación con paracetamol. Ayacucho 2024

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología
<p>Problema general ¿Tendrá efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra” en un modelo de intoxicación con paracetamol?</p>	<p>Objetivo general Evaluar el efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”. • Determinar los niveles de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP) séricos en ratas tratadas con el extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”. • Comparar los niveles de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP) séricos con el estándar Silimarina en ratas tratadas con el extracto atomizado. 	<p>Hipótesis general El extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra” tiene efecto hepatoprotector.</p> <p>Hipótesis nula El extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra” no tiene efecto hepatoprotector.</p>	<p>Variable independiente Extracto atomizado de las hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra”</p> <p>Variable dependiente Efecto hepatoprotector en un modelo de intoxicación con paracetamol</p>	<p>Tipo de la Investigación Básico experimental (Hernández-Sampieri et al., 2014).</p> <p>Unidad de Análisis Hoja y tallo de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> “huanarpo hembra”.</p> <p>Población Hojas y tallos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> “huanarpo hembra”</p> <p>Muestra Cinco kilogramos de hojas y tallos secos de <i>Cnidoscolus diacanthus</i> “huanarpo hembra”</p> <p>Método Recolección de la muestra Secado y maceración Preparación del extracto atomizado Determinación del efecto hepatoprotector</p> <p>Análisis estadístico Los datos serán expresados como medias \pm desviación estándar, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) seguido por la prueba post hoc de Tukey (HSD). El procesamiento estadístico se llevará a cabo con el software SPSS versión 24.</p>



Firmado digitalmente por EDWIN CARLOS ENCISO ROCA
Fecha: 2025.11.14 07:31:30 -05'00'

Firmado digitalmente por JOHNNY ALDO TINCO JAYO
Fecha: 2025.11.17 21:11:31 -06'00'

72



Firmado digitalmente por DANNY ROOSVELL CORDOVA DE LA CRUZ
Fecha: 2025.11.19 11:56:39 -05'00'

Anexo 3

Constancia de la clasificación taxonómica

CONSTANCIA

LA BIÓLOGA LAURA AUCASIME MEDINA ESPECIALISTA EN TAXONOMÍA Y SISTEMÁTICA DE PLANTAS DEJA CONSTANCIA:

Que, el Bachiller en Farmacia y Bioquímica, **Sr. Alcides, LAPA LEANDRO**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988, siendo su taxonomía la siguiente:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	EUPHORBIALES
FAMILIA	:	EUPHORBIACEAE
GÉNERO	:	Cnidoscolus
ESPECIE	:	<i>Cnidoscolus diacanthus</i> (Pax & K. Hoffm.) J. F. Macbr.
N. V..	:	"huanarpo hembra."

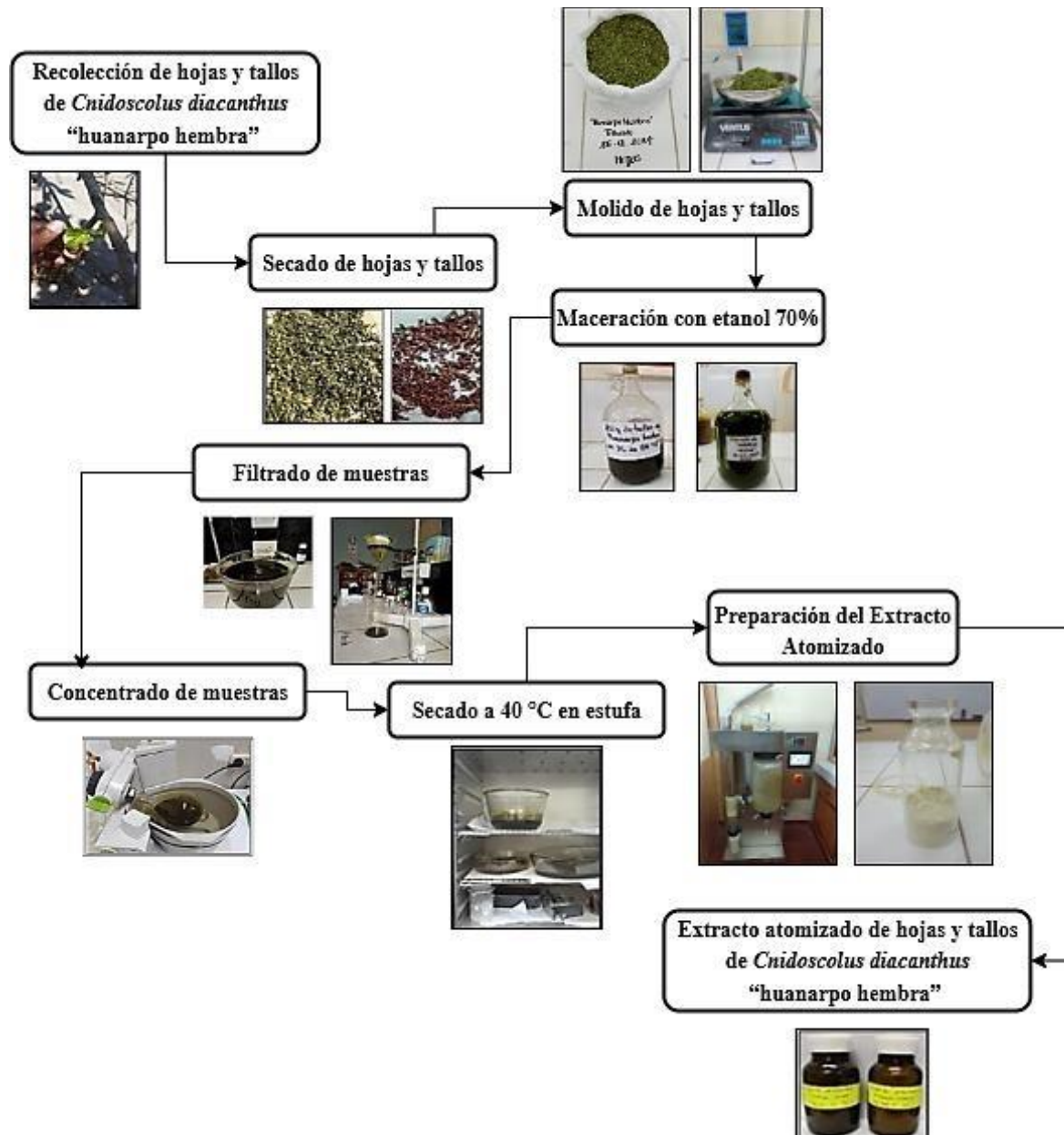
Se expide la presente constancia a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 29 de enero del 2024


LAURA AUCASIME MEDINA
BIÓLOGA
Reg. C.B.P. N° 583 C.R. - XIII

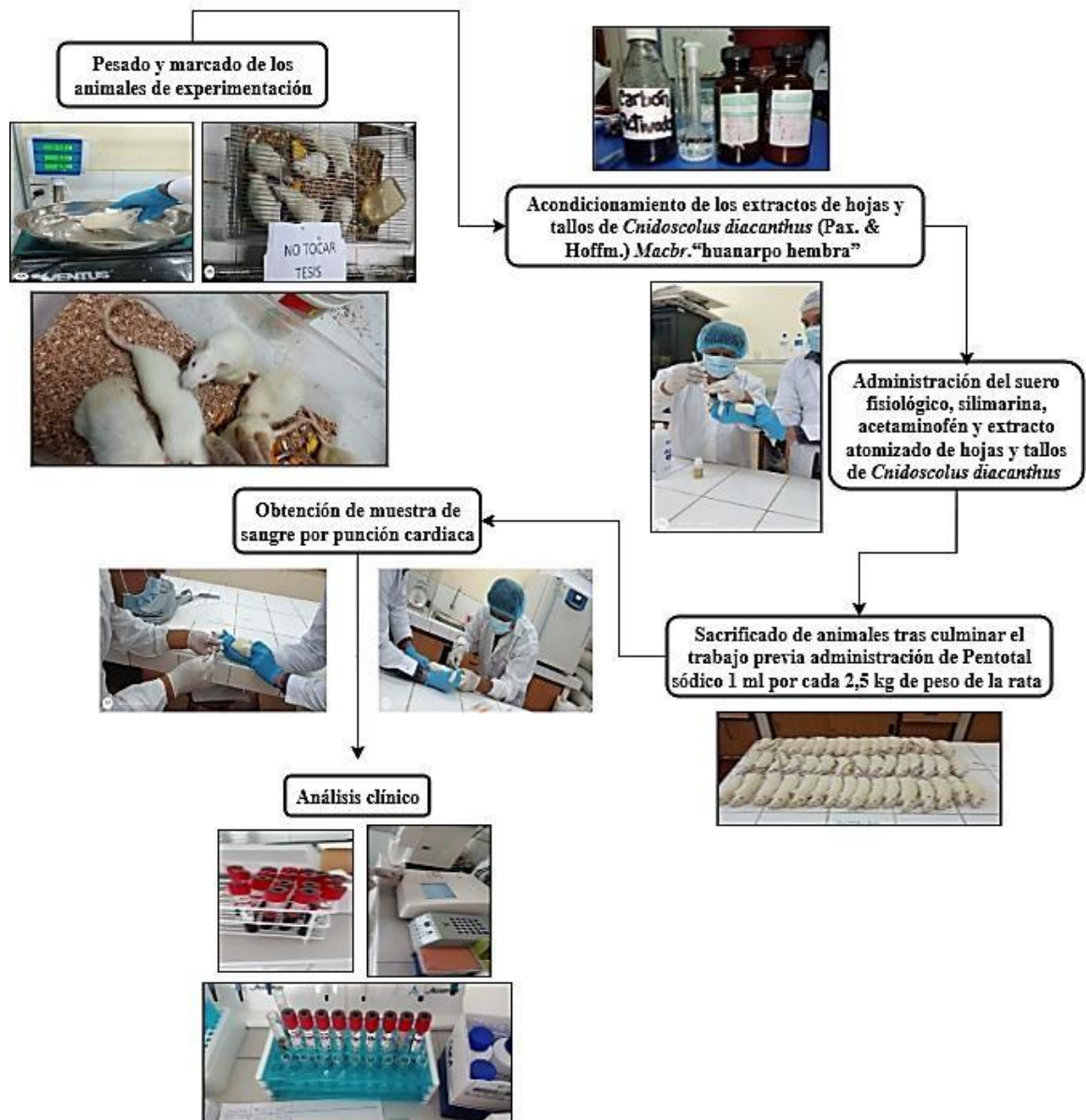
Anexo 4

Preparación del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. "huanarpo hembra"



Anexo 5

Determinación del efecto hepatoprotector del extracto atomizado de hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax. & Hoffm.) Macbr. "huanarpo hembra"



Anexo 6

Constancia de examen histopatológico del hígado de ratas



CONSTANCIA DE EXAMEN BIOQUIMICO

QUIEN SUSCRIBE EL RESPONSABLE DEL SERVICIO DE LABORATORIO CLINICO DEL CENTRO
MEDICO SEÑAL DE VIDA E.I.R.L

HACE CONSTAR:

Que, **Alcides Lapa Leandro**, tesista de la "UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA" de la facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica contrató el servicio de análisis bioquímico para las pruebas de transaminasa glutamil piruvato (TGP) y transaminasa glutamil oxalacetico (TGO), de suero de ratas, en el servicio de Laboratorio Clínico del Centro Médico Señal de Vida.



Mg. Bigo Luis U. Moscoso García
CBP 12224 - RNBE 0696
BIÓLOGO - MICROBIÓLO
ESP. LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS

Se expide la presente constancia para los fines que considere necesario.

Anexo 7

Tamizaje fitoquímico e identificación de metabolitos secundarios en las hojas.



Anexo 8

Tamizaje fitoquímico e identificación de metabolitos secundarios en los tallos.



Anexo 9

Datos descriptivos de la actividad de transaminasa glutámico oxalacética (TGO).

Tratamientos	TGO						
	N	Media	Desv	95% del intervalo		Mínimo	Máximo
				de confianza			
				Lim inferior	Lim superior		
Suero fisiológico 0,9%	5	38.67	1.97	36.60	40.73	36.00	41.00
Suero fisiológico + AC	5	121.17	4.07	116.89	125.44	118.00	129.00
SI 50 mg/kg + AC	5	69.83	9.11	60.27	79.39	60.00	83.00
EAH 50 mg/kg + AC	5	65.17	8.98	55.75	74.59	57.00	78.00
EAH 100 mg/kg + AC	5	89.33	3.44	85.72	92.95	85.00	94.00
EAH 200 mg/kg + AC	5	109.50	3.62	105.70	113.30	105.00	115.00
EAT 50 mg/kg + AC	5	64.50	4.46	59.82	69.18	59.00	71.00
EAT 100 mg/kg+ AC	5	76.00	2.37	73.52	78.48	72.00	79.00
EAT 200 mg/kg + AC	5	91.83	5.00	86.59	97.08	85.00	98.00

Nota. EAH: extracto atomizado de hojas. EAT: extracto atomizado de tallos. SI: silimarina 50 mg/kg.

Anexo 10

Datos descriptivos de la actividad de transaminasa glutámico pirúvica (TGP)

Tratamientos	TGO						
	N	Media	Desv	95% del intervalo		Mínimo	Máximo
				de confianza			
				Lim inferior	Lim superior		
Suero fisiológico 0,9%	5	80.33	4.23	75.90	84.77	76.00	86.00
Suero fisiológico + AC	5	165.67	5.09	160.33	171.00	159.00	171.00
SI 50 mg/kg + AC	5	79.33	8.16	70.76	87.90	72.00	94.00
EAH 50 mg/kg + AC	5	88.50	5.79	82.42	94.58	80.00	95.00
EAH 100 mg/kg + AC	5	101.00	4.98	95.77	106.23	94.00	107.00
EAH 200 mg/kg + AC	5	103.00	4.86	97.90	108.10	96.00	110.00
EAT 50 mg/kg + AC	5	93.17	4.31	88.64	97.69	88.00	100.00
EAT 100 mg/kg+ AC	5	100.17	5.19	94.72	105.62	94.00	107.00
EAT 200 mg/kg + AC	5	103.33	5.16	97.91	108.75	96.00	110.00

Nota. EAH: extracto atomizado de hojas. EAT: extracto atomizado de tallos. SI: silimarina 50 mg/kg.

Anexo 11

Prueba de normalidad de los valores de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP).

Tratamiento	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
TGP						
SF	0,210	6	0,200*	0,877	6	0,256
SF + PA (500 mg)	0,201	6	0,200*	0,885	6	0,293
SI + PA	0,243	6	0,200*	0,859	6	0,185
EAH + PA (50 mg/kg)	0,162	6	0,200*	0,952	6	0,757
EAH + PA (100 mg/kg)	0,246	6	0,200*	0,922	6	0,520
EAH + PA (200 mg/kg)	0,102	6	0,200*	1,000	6	1,000
EAT + PA (50 mg/kg)	0,182	6	0,200*	0,970	6	0,891
EAT + PA (100 mg/kg)	0,256	6	0,200*	0,893	6	0,334
EAT + PA (200 mg/kg)	0,150	6	0,200*	0,979	6	0,945
TGO						
SF	0,251	6	0,200*	0,927	6	0,557
SF + PA (500 mg)	0,350	6	0,021	0,773	6	0,033
SI + PA	0,246	6	0,200*	0,895	6	0,343
EAH + PA 0(50 mg/kg)	0,305	6	0,086	0,820	6	0,088
EAH + PA (100 mg/kg)	0,167	6	0,200*	0,963	6	0,843
EAH + PA (200 mg/kg)	0,161	6	0,200*	0,979	6	0,949
EAT + PA (50 mg/kg)	0,132	6	0,200*	0,977	6	0,933
EAT + PA (100 mg/kg)	0,170	6	0,200*	0,947	6	0,719
EAT + PA (200 mg/kg)	0,168	6	0,200*	0,962	6	0,833

Nota. EAH: extracto atomizado de hojas. EAT: extracto atomizado de tallos. PA: paracetamol. SI: silimarina. SF: suero fisiológico. *. Esto es un límite inferior de la significación verdadera. a. Corrección de significación de Lilliefors.

Anexo 12

Homogeneidad de varianza de los valores de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP).

Prueba de Homogeneidad	TGP			
	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Se basa en la media	0,472	8	45	0,869
Se basa en la mediana	0,376	8	45	0,928
Se basa en la mediana y con gl ajustado	0,376	8	32,672	0,926
Se basa en la media recortada	0,473	8	45	0,869
Prueba de Homogeneidad	TGO			
	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Se basa en la media	4,828	8	45	0,000
Se basa en la mediana	1,617	8	45	0,147
Se basa en la mediana y con gl ajustado	1,617	8	16,482	0,195
Se basa en la media recortada	4,445	8	45	0,001

Nota. gl: grado de libertad.

Anexo 13

Prueba de Análisis de varianza (ANOVA) de la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO)

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	32185,000	8	4023,125	139,423	3,83x10 ⁻²⁹
Dentro de grupos	1298,500	45	28,856		
Total	33483,500	53			

Anexo 14

Prueba de Tukey de la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO)

Subconjunto para alfa = 0,05						
Tratamiento	N	a	b	c	d	e
Suero fisiologico 0,9%	6	38,667				
EAT 100 mg/Kg + AC	6		62,500			
EAT 50 mg/Kg + AC	6		64,500			
EAH 50 mg/Kg + AC	6		65,167			
Silimarina 50 mg/kg + AC	6		69,833			
EAH 100 mg/Kg + AC	6			89,333		
EAT 200 mg/Kg + AC	6			91,833		
EAH 200 mg/Kg + AC	6				109,500	
Suero fisiologico + AC	6					121,167
Sig		1,00	0,328	0,996	1,000	1,000

Nota. EAH: extracto atomizado de hojas. EAT: extracto atomizado de tallos. AC: acetaminofén 500 mg/kg.

Anexo 15

Prueba de Análisis de varianza (ANOVA) de la actividad de transaminasa glutámico pirúvica (TGP)

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	31816,333	8	3977,042	135,325	7,27x10 ⁻²⁹
Dentro de grupos	1322,500	45	29,389		
Total	33138,833	53			

Anexo 16

Prueba de Tukey de la actividad de transaminasa glutámico pirúvica (TGP)

Subconjunto para alfa = 0,05					
Tratamiento	N	a	b	c	d
Silimarina 50 mg/kg + AC	6	79,333			
Suero fisiológico 0,9%	6	80,333			
EAH 50 mg/kg + AC	6	88,500	88,50		
EAT 50 mg/kg + AC	6		93,17	93,17	
EAT 100 mg/kg + AC	6			100,17	
EAH 100 mg/kg + AC	6			101,00	
EAH 200 mg/kg + AC	6			103,00	
EAT 200 mg/kg + AC	6			103,33	
Suero fisiológico + AC	6				165,67
Sig		0,109	0,85	0,05	1,00

Nota. EAH: extracto atomizado de hojas. EAT: extracto atomizado de tallos. AC: Acetaminofén 500 mg/kg.

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
RESOLUCIÓN DECANAL N°912-2025-UNSCH-FCSA-D

BACHILLER:

Alcides LAPA LEANDRO

En la ciudad de Ayacucho, siendo las 15:00 de la tarde del día quince del mes de diciembre del año dos mil veinticinco, se reunieron en el auditorio de la Facultad de Ciencias de la Salud los docentes miembros del jurado evaluador, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: **Efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (pax. & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "Huanarpo hembra" en un modelo de intoxicación con paracetamol. Ayacucho 2024**, presentando por el bachiller **Alcides LAPA LEANDRO**, para optar el título profesional de Químico farmacéutico. Los miembros del jurado de sustentación conformado por:

Presidente (delegado por el Decano)	: Prof. Maricela López Sierralta
Miembros	: Prof. Edwin Carlos Enciso Roca
	: Prof. Danny Roosvell Córdova De La Cruz
4to jurado	: Prof. Roxana León Aronés
Asesor	: Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo
Secretaria Docente	: Prof. Geovana Huamaní Andrade

Con el quorum de reglamento se dio inicio la sustentación de tesis, como acto inicial el presidente de la comisión pide a la secretaria docente dar lectura a los documentos presentados por los recurrentes y da algunas indicaciones a la sustentante.

Acto seguido inicia la exposición el Bachiller **Alcides LAPA LEANDRO**, una vez finalizado, el presidente de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas preguntas, seguidamente se da pase al asesor de tesis, para que pueda aclarar algunas preguntas, interrogantes.

El presidente invita a la sustentante a abandonar el auditorio para que puedan proceder con la calificación.

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN FINAL

JURADOS	Texto	Exposición	Preguntas	P. final
Prof. Edwin Carlos Enciso Roca	17	17	17	17
Prof. Danny Roosvell Córdova De La Cruz	16	15	15	15
Prof. Roxana León Aronés	17	17	16	17
PROMEDIO FINAL				16

De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar a la Bachiller Alcides Lapa Leandro; quien obtuvo la nota final de dieciséis (16), para la cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente, siendo las 17:30 de la tarde, se da por concluido el presente acto académico.



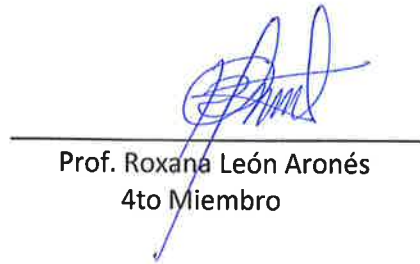
Prof. Edwin Carlos Enciso Roca
Presidente E.



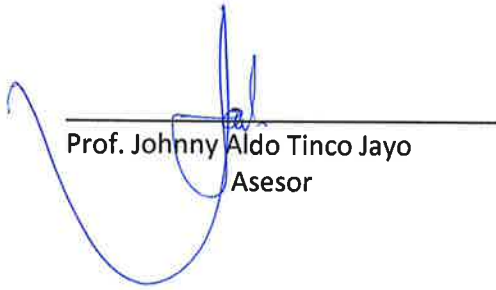
Prof. Edwin Carlos Enciso Roca
Miembro



Prof. Danny Roosvell Córdova De La Cruz
Miembro



Prof. Roxana León Aronés
4to Miembro



Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo
Asesor



Prof. Geovana Huamaní Andrade
Secretaria Docente

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

El Instructor en Segunda Instancia, en virtud de la RCU N.° 039-2021-UNSCH-CU, y en calidad de director de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, emite la presente

CONSTANCIA

DE ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

A Alcides LAPA LEANDRO, Bachiller de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en mérito a que la tesis titulada: Efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidocolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" en un modelo de intoxicación con paracetamol. Ayacucho 2024; ha alcanzado un índice de similitud de 16% (dieciséis); cumpliendo satisfactoriamente lo establecido en el Art. 13 del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga mediante el uso del SOFTWARE TURNITIN.

En ese sentido, se emite la presente constancia en señal de conformidad.

Ayacucho, 18 de noviembre de 2025.


UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

.....
Marco R. Aronés Jara
DIRECTOR

Efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidoscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. “huanarpo hembra” en un modelo de intoxicación con paracetamol. Ayacucho 2024

by ALCIDES LAPA LEANDRO

Submission date: 18-Nov-2025 10:57PM (UTC-0500)

Submission ID: 2820372226

File name: 00_Tesis_Alcides_LAPA_LEANDRO.pdf (1.44M)

Word count: 22882

Character count: 129377

Efecto hepatoprotector del extracto atomizado de las hojas y tallos de *Cnidioscolus diacanthus* (Pax & K. Hoffm.) J.F. Macbr. "huanarpo hembra" en un modelo de intoxicación con paracetamol. Ayacucho 2024

ORIGINALITY REPORT

16%	13%	5%	13%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Student Paper	11%
2	repositorio.unsch.edu.pe Internet Source	2%
3	hdl.handle.net Internet Source	1%
4	alicia.concytec.gob.pe Internet Source	1%
5	repositorio.unap.edu.pe Internet Source	<1%
6	repositorio.lamolina.edu.pe Internet Source	<1%
7	www.coursehero.com Internet Source	<1%
8	Submitted to Universidad Andina del Cusco Student Paper	<1%
9	Submitted to Universidad de Guadalajara Student Paper	<1%

10

www.sabiia.cnptia.embrapa.br

Internet Source

<1 %

11

intra.uigv.edu.pe

Internet Source

<1 %

12

es.scribd.com

Internet Source

<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 30 words

Exclude bibliography On