



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

EFFECTO HEPATOPROTECTOR DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE HOJAS DE *Munnozia hastifolia*
EN *Rattus norvegicus* SPRAGUE DAWLEY CON
INTOXICACIÓN HEPÁTICA INDUCIDO POR
PARACETAMOL.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACEÚTICO

AUTORES:

Bach. RAO MALLMA, CONSUELO KARINA

Bach. URPI CANCHANYA, REYNA ESTHER

Bach. FRETTEL ROJAS, MARTA DOLORA

ASESOR:

Dr. CUEVA MESTANZA, RUBÉN EDUARDO

LIMA – PERÚ

2020

DEDICATORIA

A Dios, por ser el dueño de nuestras vidas, por permitirnos disfrutar de su inmenso amor día a día, por ayudarnos en nuestra carrera universitaria toda nuestra gratitud por siempre.

A nuestras familias, por estar presente en todo momento y ser los más importantes que tenemos, como son; nuestros padres, hermanos, esposo (Reyna) e hijo (Marta)

A nuestros maestros, de nuestra querida Universidad María Auxiliadora por su dedicación de enseñarnos y ampliar nuestros conocimientos para superarnos y cumplir con nuestras metas el de ser buenos profesionales y sobre todo mejores personas.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser el ser supremo de todo el universo.

A nuestras familias, que son las personas que más amamos.

A nuestros maestros, especialmente a nuestro asesor Rubén Cueva Mestanza y demás colaboradores que hicieron posible la realización de este trabajo.

A nuestra Universidad, por formarnos profesionalmente como Químicos Farmacéuticos.

RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol. Se utilizaron 30 ratas hembras *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con peso de 160g - 190 g. fueron distribuidos aleatoriamente en seis grupos, recibieron diferentes tratamientos durante diez días, G1: (SF) 4mL/kg, G2: SF 4ml/kg + paracetamol 400 mg/Kg, G3: Silimarina 100 mg/Kg + paracetamol 400 mg/Kg, G4: Extracto 100 mg/Kg + paracetamol 400 mg/Kg, G5: extracto 300 mg/Kg + paracetamol 400 mg/Kg, G6: extracto 500 mg/Kg + paracetamol 400 mg/Kg. Al finalizar el experimento se obtuvo 5 mL de sangre arterial por punción cardiaca para el análisis bioquímico (perfil hepático); posteriormente las ratas fueron sacrificadas, se extrajo los hígados intactos para el análisis anatómo-patológico. Se presenta los datos con sus medias y desviaciones estándares, se compararon las medias de los grupos experimentales mediante la prueba de Tukey (ANOVA) considerándose significativo un $p < 0.05$. Los resultados se compararon entre grupos, se halló que el G2 presenta un aumento significativo de TGP (80.20 ± 1.345), BT (0.39 ± 0.234), disminución significativa PT (4.82 ± 0.466), mientras que la TGO (193 ± 63.73) se mantiene entre los valores normales. El G4 en comparación con el G3, se halló que los valores de TGP, TGO, BT y PT, se encuentran dentro de los valores normales, esto demuestra la dosis efectiva hepatoprotectora del extracto de 100mg/Kg, la cual se corrobora con el estudio anatómo-patológico; donde indica ausencia de daño hepático. El extracto de 300 y 500mg/Kg también presenta efecto hepatoprotector. Se concluye que el extracto hidroalcohólico de *Munnozia hastifolia* si presenta efecto hepatoprotector.

Palabras claves: paracetamol, hepatoprotector, *Munnozia hastifolia*, anatómo patológico.

ABSTRACT

In the present work, the hepatoprotective effect of the hydroalcoholic extract of *Munnozia hastifolia* leaves was evaluated in *Rattus norvegicus* Sprague Dawley with paracetamol-induced liver poisoning. 30 female rats *Rattus norvegicus* Sprague Dawley weighing 160g - 190g were used. they were randomly divided into six groups, they received different treatments for ten days, G1: (SF) 4mL / kg, G2: SF 4ml / kg + paracetamol 400 mg / Kg, G3: Silymarin 100 mg / Kg + paracetamol 400 mg / Kg, G4: Extract 100 mg / Kg + paracetamol 400 mg / Kg, G5: extract 500 mg / Kg + paracetamol 400 mg / Kg, G6: extract 500 mg / Kg + paracetamol 400 mg / Kg. At the end of the experiment, 5 mL of arterial blood was obtained by cardiac puncture for biochemical analysis (liver profile); the rats were subsequently sacrificed, intact livers were extracted for anatomical-pathological analysis. The data are presented with their means and standard deviations, the means of the experimental groups were compared using the Tukey test (ANOVA), considering $p < 0.05$ to be significant. The results were compared between groups, it was found that G2 presents a significant increase in TGP (80.20 ± 1.345), BT (0.39 ± 0.234), significant decrease in PT (4.82 ± 0.466), while TGO (193 ± 63.73) and BT (0.39 ± 0.23) remains between normal values. The G4 compared to the G3, it was found that the values of TGP, TGO, BT and PT, are within the normal values, this demonstrates the effective hepatoprotective dose of the extract of 100mg / Kg, which is corroborated with the study pathological-anatomical; where it indicates absence of liver damage. The extract of 300 and 500mg / Kg also presents a hepatoprotective effect. It is concluded that the hydroalcoholic extract of *Munnozia hastifolia* does have a hepatoprotective effect.

Key words: paracetamol, hepatoprotective, *Munnozia hastifolia*, pathological anatomy

ÍNDICE

PORTADA	i
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABLAS	x
INTRODUCCIÓN	xi
1. PROBLEMA DE INVESTIGACION.....	1
1.1 Planteamiento del problema.....	1
1.2 Formulación del problema.....	3
1.2.1 Problema General.....	3
1.2.2 Problemas Específicos.....	3
1.3 Objetivos.....	3
1.3.1 Objetivo General.....	3
1.3.2 Objetivo Específicos.....	4
1.4 Justificación.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1 Antecedentes.....	6
2.2 Base teórica.....	11
2.3 Definición de términos básicos.....	29
2.4 Hipótesis.....	32
2.4.1 Hipótesis General.....	32
2.4.2 Hipótesis Específicas.....	32
3. METODOLOGÍA.....	33
3.1 Tipo de investigación.....	33

3.2 Nivel de investigación.....	33
3.3 Diseño de la investigación.....	33
3.4 Área de estudio.....	34
3.5 Población y muestra: Criterios de inclusión y exclusión.....	34
3.6 Variables y Operacionalización de variables.....	35
3.7 Instrumentos de recolección de datos.....	37
3.8 Validación de los instrumentos	37
3.9 Procedimientos de recolección de datos.....	37
3.10 Componente ético de la investigación.....	42
3.11 Procesamiento y análisis de datos.....	42
4. RESULTADO.....	43
4.1 Resultado de la marcha de solubilidad.....	43
4.2 Resultado de la marcha fitoquímica.....	43
4.3 Resultado de los parámetros bioquímicos.....	44
4.4 Resultado de estudio anatomopatológico.....	48
5. DISCUSIÓN.....	56
6. CONCLUSIONES.....	59
7. RECOMENDACIÓN.....	60
8. REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS.....	61
9. ANEXOS.....	72
9.1 Matriz de consistencia.....	72
9.2 Instrumento de Recolección de datos.....	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Planta de *Munnozia hastifolia* (ala de murciélago)

Figura 2. Flujograma sobre la obtención del extracto de las hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago”

Figura 3. Imagen del Grupo Blanco(G1); Microfotografía a 400X del corte histológico del hígado de ratas hembras *Sprague Dawley* que recibieron Suero Fisiológico 0.9% 4mL/Kg.

Figura 4. Imagen del Grupo Control negativo (G2); Microfotografía a 400X del corte histológico del hígado de las ratas hembras *Sprague Dawley* que recibieron paracetamol 400 mg/Kg para inducir al daño hepático

Figura 5. Imagen del Grupo positivo (G3); Microfotografías a 400X, corte histológico del hígado de las ratas hembras *Sprague Dawley* que recibieron Silimarina 100mg/Kg.

Figura 6. Imagen del Grupo (G4) tratado con Extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a concentración de 100mg/Kg; Microfotografías a 400X, corte histológico del hígado de las ratas hembras *Sprague Dawley*.

Figura 7. Imagen del Grupo (G5) tratado con Extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a concentración de 300mg/Kg; Microfotografías a 400X, corte histológico del hígado de las ratas hembras *Sprague Dawley*.

Figura 8. Imagen del Grupo (G6) tratado con Extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a concentración de 500mg/Kg; Microfotografías a 400X, corte histológico del hígado de las ratas *Sprague Dawley*.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Diseño de Investigación

Tabla 2. Operacionalización de variables

Tabla 3. Tratamiento de los grupos experimentales

Tabla 4. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia*.

Tabla 5. Metabolitos secundarios en el extracto hidroalcohólico de hoja de *Munnozia hastifolia*.

Tabla 6. Perfil hepático de las ratas hembras Sprague Dawley

Tabla 7. Comparación del perfil hepático entre Silimarina con el extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a diferentes concentraciones

Tabla 8. Determinación de efectividad del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia*.

Tabla 9. Observación macroscópica de los hígados de ratas hembras Sprague Dawley.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA: Prueba de Análisis de Varianza

AINES: Antiinflamatorios no Esteroideos

ADME: Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción

BT: Bilirrubinas Totales

CVL: Venas Centrolobulillares

CB: Conductos Biliares

CK: Células de Kupffer

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

EP: Periportal

LDH: Deshidrogenas Láctica

LF: Linfocitario

MV: Micro vacuolización

NP: Núcleos Picnóticos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PT: Proteína Total

SF: Suero Fisiológico

SN: Sinusoides

TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica

TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética

TB: Trabéculas

INTRODUCCIÓN

El presente estudio se enfoca en la necesidad de dar un nuevo aporte de conocimientos sobre nuevas alternativas de tratamiento para diferentes enfermedades a base de productos naturales, dentro de estos productos naturales se encuentra *Munnozia hastifolia* (ala de murciélago). Esta planta habita en la Selva Central del departamento de Junín y es utilizada por la población de forma empírica para el tratamiento de úlceras, antiinflamatorios, cicatrizante y problemas hepáticos. Para el efecto antiulceroso⁽¹⁾ y cicatrizante⁽²⁾ ya existe estudios previos, pero no para los problemas hepáticos debido a estos antecedentes nos enfocamos al presente estudio.

El hígado es un órgano que se ve afectada por numerosos procesos inflamatorios como infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos⁽³⁾. La enfermedad hepática es un serio problema a nivel mundial y en el Perú las enfermedades hepáticas ocupan un 5^{to} lugar a causa del uso y abuso de fármacos hepatotóxicos (benzodiazepinas, antidepresivos y AINES)⁽⁴⁾.

La hepatotoxicidad es un daño al hígado producido por una disfunción del órgano causado por la exposición a un medicamento u otro agente no infeccioso⁽⁵⁾. El paracetamol se ha convertido en un analgésico y antipirético más utilizado en el mundo, su comercialización es de manera libre no se requiere de una receta médica. Su amplia terapéutica lo califica como un fármaco seguro, sin embargo una sobredosis es común, se demostró que conduce a una necrosis hepática pudiendo ser fatal⁽⁶⁾.

Por lo expuesto el presente estudio se plantea con la siguiente interrogante: ¿Cuál es el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol? De acuerdo con este contexto el presente estudio tiene la siguiente distribución estructural:

En la primera parte el problema de investigación dentro de ello el planteamiento del problema, formulación del problema, los objetivos (general y específicos) y la justificación.

En la segunda parte el marco teórico donde se presenta los antecedentes nacionales e internacionales, bases teóricas, términos básicos e hipótesis (general y específicos).

En la tercera parte se plantea la metodología de la investigación, se describe el tipo, nivel y diseño de investigación; asimismo, el área de estudio, población y muestra, se explican las técnicas e instrumento de recolección de datos, se incluye los componentes éticos, el procesamiento y análisis de datos, para la observación de los datos se manifiestan las técnicas estadísticas según el tipo y la medida variante.

En la cuarta parte se incluirá toda la parte final; así como, resultados, discusión y conclusión de los resultados, recomendaciones sobre el estudio realizado, citas bibliográficas y anexos.

En nuestro estudio de investigación, el objetivo principal fue; Evaluar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol

1. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del Problema

La hepatotoxicidad es el daño hepático originado por la exposición a un medicamento u otro agente no farmacológicos. La idiosincrasia, edad, género, consumo de alcohol, tabaquismo, enfermedades hepáticas previa o subyacente, factores genéticos y ambientales se consideran factores de riesgo⁽⁷⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que un 5.9% de todas las muertes a nivel mundial es ocasionada por el uso y abuso en el consumo de fármacos benzodiazepinas, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sin dejar de mencionar el consumo de alcohol⁽⁸⁾. Como ya es de conocimiento el paracetamol es uno de los fármacos más usados por sus propiedades analgésicas y antipiréticas, su bajo costo y amplia disponibilidad, ha llevado a casos frecuentes de sobredosis y complicaciones ocasionando hepatotoxicidad⁽⁹⁾.

Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 20% de habitantes que se realizan un trasplante hepático es a consecuencia de la intoxicación aguda por paracetamol, sin embargo existen países como Irlanda o Reino Unido donde se alcanza un 58% y 28%^(10,11). En España según el informe oficial del Sistema Nacional de Salud del año 2016, se produjeron 458 intoxicaciones agudas por paracetamol^(12,13).

En Estados Unidos, 60 millones de personas consumen paracetamol de forma semanal, de los cuales 30.000 personas ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos por fallo hepático provocado por la intoxicación aguda por paracetamol⁽¹⁴⁾. El 29% de pacientes requieren un trasplante hepático, debido a los daños causados por el uso de este medicamento. El 53 % de pacientes con insuficiencia hepática aguda y fallo hepático, indican haber consumido paracetamol sin ninguna prescripción médica^(15,16).

En el Perú, la cirrosis hepática causada por el uso y abuso de fármacos como las benzodiacepinas, antidepresivos y los AINES, se ubica en el 5^{to} lugar con una tasa de mortalidad de 9,48 por 100,000 habitantes, además la primera causa de demanda efectiva de hospitalización y una de las principales consulta externas registradas en el servicio de Gastroenterología ⁽⁴⁾.

La prevalencia de las afecciones hepáticas en el Perú, ha generado nuevos estudios, donde se resalta que los habitantes de un nivel socio económico bajo y un grado de instrucción menor, tienden a utilizar muchas hierbas medicinales, y algunas de ellas sin estudios farmacológicos definidos ⁽¹⁷⁾.

Se tiene conocimiento que muchas especies de plantas que contienen sustancias de valor medicinal aún por descubrir, y gran número de plantas son evaluadas constantemente respecto a su posible valor farmacológico. En Perú existe un enorme bagaje de conocimientos sobre plantas medicinales, este conocimiento ha sido transmitido a través de varias generaciones; es por ello que el estudio de estas plantas se convierte en una necesidad orientada a salvaguardar y proteger esos saberes tradicionales ⁽¹⁸⁾. Entre estas plantas destaca *Munnozia hastifolia* que es empleada localmente por los pobladores para el tratamiento de gastritis, inflamación de las vías urinarias, cicatrizar heridas en forma de cataplasmas y desórdenes hepáticos⁽¹⁹⁾.

Existen estudios experimentales que demuestran el efecto antiulceroso en ratones y cicatrizante en ratas Holtzman ^(2,1), estos estudios respaldan el uso de los pobladores; sin embargo, no existe ninguna evidencia farmacológica con estudios experimentales que demuestre el uso como efecto hepatoprotector de la planta⁽¹⁹⁾.

Por lo expuesto, el presente trabajo de investigación plantea el objetivo de evaluar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol.

1.1. Formulación del Problema

1.1.1. Problema general

- ¿Cuál es el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol?

1.1.2. Problemas específicos

- ¿Cuáles son los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia*?
- ¿Cuál es el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a concentración de 100 mg/Kg, 300 mg/Kg y 500 mg/Kg en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley en comparación con Silimarina?
- ¿Cuál es la dosis efectiva hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

- Evaluar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol.

1.2.2. Objetivos específicos

- Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Munnozia hastifolia*.
- Determinar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a concentración de 100 mg/Kg, 300 mg/Kg y 500 mg/Kg en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley en comparación con Silimarina?
- Determinar la dosis efectiva hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol.

1.3. Justificación

La presente investigación se justifica a nivel social debido a que la hepatotoxicidad es una patología de elevada mortalidad e incidencia que se incrementa por el abuso de consumo de alcohol, uso y abuso de fármacos, muchas de las reacciones adversas de algunos fármacos producen una lesión en el hígado y que a la larga se asocia con insuficiencia hepática⁽²⁰⁾. *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago” crece dentro de los sembríos de cacao y café como una mala hierba. Por ende, el fácil acceso a esta planta es una gran alternativa de fitoterapia para el tratamiento de desórdenes hepáticos; que muchos de los pobladores padecen y lo emplean para su tratamiento; sin embargo, tales propiedades se deben realizar estudios preclínicos en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley, para valorar su eficacia y seguridad que no constituya un riesgo en su empleo tradicional.

Resulta sumamente importante la investigación de este trabajo debido, a que en la actualidad algunos habitantes de la selva central ya sea de la ciudad y del campo lo consumen de una forma empírica, mediante extractos para el

tratamiento de desórdenes hepáticos, úlceras gástricas, inflamación de los riñones y como cicatrizante en forma de cataplasmas.

Estudios previos sobre actividad antioxidante y la presencia de metabolitos secundarios fueron los antecedentes relevantes para la continuación en la investigación de evaluar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol⁽²¹⁾.

Con la presente investigación se podrá demostrar su posible actividad hepatoprotectora de las hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago”, que serán validadas mediante una investigación experimental, la cual permitirá ofrecer un producto natural con una dosis efectiva y con actividad hepatoprotectora para el uso de la población con diferentes trastornos hepáticos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Qin Ma *et al.* estudiaron el efecto hepatoprotector de los flavonoides de *Cirsium japonicum* DC sobre la hepatotoxicidad en comparación con Silimarina. Los flavonoides son los principales componentes activos de *C. japonicum*, la Silimarina es una mezcla de flavonoides de *Silybum marianum*, el pretratamiento con *C. japonicum* flavonoides revierte significativamente el daño causado por tetracloruro de carbono (CCl₄) en las células hepáticas, disminuyendo el efecto hepatotóxico de manera similar a la Silimarina. El estudio de flavonoides de *C. japonicum* y Silimarina por HPLC mostró que estas dos mezclas pueden contener un componente común, que puede ser el principal ingrediente activo responsable de sus efectos hepatoprotectores⁽²²⁾.

Bukhsh *et al.* determinaron propiedades hepatoprotectoras y hepatocuradoras del extracto alcohólico de semillas de *Carthamus oxyacantha*, contra el daño hepático inducido por tetracloruro de carbono (CCl₄) en ratas. En estudios de protección, se administró extracto de plantas (400 mg / Kg) antes del daño hepático. mientras que en los estudios curativos; Se indujo daño hepático antes de la aplicación del extracto. Los efectos hepatoprotectores y hepatocuradores se monitorizaron mediante la estimación de las actividades en suero; las enzimas de glutamato piruvato transaminasa (SGPT), glutamato oxalacetato transaminasa (SGOT), fosfatasa alcalina (ALP), proteínas totales, concentración de bilirrubina sérica a nivel de glutatión y estudios histopatológicos. Dando a conocer que el extracto alcohólico de semillas de *C. oxyacantha* poseía ambos actividad hepatoprotectora y hepatocurativa. Sin embargo, la actividad hepatoprotectora fue más pronunciada⁽²³⁾.

Mohammadian *et al.* evaluaron el efecto antioxidante y hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de *Artemisia absinthium* L en ratas, 20 ratas

se dividieron en 4 grupos (5 ratas). Grupo I (control), grupo de tratamiento II, III y IV a las cuales se les administró 10, 50 y 100 mg / Kg / día del extracto, se evaluaron enzimas hepáticas como el aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) con poder antioxidante total (TAP) y grupos tiol totales (TTG). Los niveles de ALT, AST y TTG disminuyeron en el grupo II en comparación con el control. Además, TTG aumentó en el grupo de *Artemisia* 50 mg / Kg en comparación con el grupo control. el extracto alcohólico de *Artemisia* mejorar la toxicidad hepática mediante la reducción de los niveles séricos de ALT, AST y daño oxidativo⁽²⁴⁾.

Favari *et al.* evaluaron el efecto hepatoprotector y antioxidante de *Taraxacum officinale* “diente de león” (100, 200 y 400 mg/Kg) en la hepatotoxicidad aguda inducida con CCl₄ (tetracloruro de carbono) en ratas, por tres días comenzando tres horas después de la administración del CCl₄. El extracto acuoso de *T. officinale* de 200 y 400 mg/Kg redujo las elevadas actividades de la alanina aminotransferasa, la fosfatasa alcalina y la gamma glutamiltranspeptidasa, la bilirrubina sérica y la peroxidación lipídica y elevó la catalasa y el glutatión peroxidasa. *Taraxacum officinale* mostró actividad hepatoprotectora y antioxidante por su elevado contenido de compuestos fenólicos y una mesurada actividad de atrapamiento del capacidad antioxidante por la prueba de DPPH⁽²⁵⁾.

Jácome V. evaluó el “efecto del extracto de diente de león (*taraxacum officinale*), sobre el comportamiento productivo y enzimas hepáticas séricas en pollos de engorde”, los pollos fueron distribuidos en cuatro tratamientos: T0 = testigo, T1 = dieta + 0.5 litros de extracto, T2 = dieta + 1 litro de extracto de *T. officinale* por tonelada y T3 = dieta + 1.5 litros de extracto. Se utilizó un diseño completamente al azar (DCA) con análisis de varianza y prueba de Tukey al 5%. T2 mostró una mejor ganancia de peso (P<0,0001) con 3088 g/ave, frente a los demás (T3=3039.3 g/ave, T0=2985.3 g/ave y T1=2979.5 g/ave), Con respecto a las enzimas hepáticas séricas (ALT, AST, GGT y FA) a los 30 y 45 días, se evidenció

una mejor respuesta del T2, dado estos resultados, se infiere que la incorporación del extracto de *T. officinale* en la dieta a razón de 0.1% en esta, mejora el comportamiento productivo de los pollos de engorde y la respuesta hepática de estos a su incorporación⁽²⁶⁾.

2.1.2. Antecedentes Nacionales

De la Cruz *et al.* realizaron un estudio del efecto de decocto de *Baccharis genistelloides* “carqueja” sobre hepatotoxicidad en *Rattus norvegicus var. albinus*. Utilizaron 24 ratas divididos en 4 grupo de 6 ratas, se indujo hepatotoxicidad administrando paracetamol VO de 200 mg/Kg durante 5 días, luego NaCl 0.9% (control), Silimarina 100 mg/Kg (patrón) por 10 días, grupo experimental de *Baccharis genistelloides* 250 mg/Kg y 500 mg/Kg por 10 días, como resultado se obtuvo que el decocto de *Baccharis genistelloides* a dosis de 500 mg/Kg disminuyó de manera significativa ($p < 0.05$) los niveles plasmáticos de la transaminasa GPT en comparación a los grupos control y grupo experimental a dosis de 250 mg/Kg⁽²⁷⁾.

Machaca *et al.* evaluaron el efecto hepatoprotector del zumo de *Smallanthus sonchifolius* (yacón), en ratas albinas *wistar* con intoxicación hepática inducida por paracetamol. Dividieron en 2 etapas: en la primera etapa se indujo la intoxicación hepática con paracetamol, formaron 1 grupo control y 4 grupos experimentales, antes de proceder a la administración de paracetamol realizaron la toma de muestra basal de transaminasa glutámica pirúvica TGP y deshidrogenasa láctica (HDL). Posteriormente se administró 500 mg/ Kg de paracetamol al grupo experimental 1 y 2 y 750 mg/Kg grupo exp. 3 y 4, se tomó la segunda muestra de TGP y HDL, para luego administrar el zumo de yacón 2.5 mL/Kg grupo exp. 1 y 3; 5 mL/Kg grupo exp. 2 y 4 durante 30 días. Presentando un resultado efectivo el grupo exp. 2 y 4 frente a la intoxicación hepática⁽²⁸⁾.

Arnao *et al.* Evaluaron el efecto hepatoprotector del extracto acuoso de hojas de yacón (EAY) en un modelo de intoxicación con acetaminofén en ratas. Los grupos de ratas recibieron por cinco días, suero fisiológico (SF), EAY o Silimarina (Sil) (50 mg/Kg) y luego de 1 hora, SF o acetaminofén (A) 250 mg/Kg, según lo siguiente: G1 (control; SF-SF), G2 (SF-A), G3 (EAY (200 mg/kg)-A), G4 (EAY (400 mg/Kg)-A) y G5 (Sil-A). donde obtuvieron como resultado un aumento significativo ($p < 0,05$) en la actividad de γ -GTP (alfa aminotransferasa) entre el grupo G2 y los grupos G3 y G4. Hubo descenso significativo ($p < 0,05$) de proteínas en el grupo G2 con relación al G1. El nivel de proteínas y lipoperoxidación (MDA) fue mínimo en el grupo que recibió 200 mg/Kg de EAY a diferencia de G1. Los resultados de AST, ALT y FAL no presentaron significativas diferencias. La relación de superóxido dismutasa/catalasa (SOD/CAT) fue similar entre los grupos G1, G4 y G5, la cual evidencia de una recuperación del daño causado por el acetaminofén⁽²⁹⁾.

Torres *et al.* realizaron el “Estudio Fitoquímico y efecto Antiulceroso de las fracciones obtenidas del extracto etanólico de las hojas de *Munnozia hastifolia*”. Obtuvieron el extracto por la técnica de reflujo, sometieron a fraccionamiento obteniendo las fracciones etérea, diclorometánica, acetato de etilo y acuoso, las cuales tuvieron que pasar por un tamizaje fitoquímico. Para evaluar el efecto antiulceroso utilizaron el modelo de úlceras inducidas por indometacina (25 mg/Kg), en ratones. Las fracciones se administraron por vía oral a dosis de 75 y 125 mg/Kg. Siendo ésta la dosis que evidencia el efecto antiulceroso. Debido a la presencia de flavonoides y triterpenoides⁽¹⁾.

Pongo y Herrera, en su estudio titulado “Control de calidad y eficacia tópica de los ungüentos obtenidos de las fracciones de *Munnozia hastifolia* en la curación de quemaduras de tercer grado en ratas Holtzman”. Demostraron la efectividad tópica de los ungüentos adquiridos de las fracciones de *Munnozia hastifolia*, frente al resultado de la Sulfadiazina de plata en el tratamiento de quemaduras de tercer grado en ratas Holtzman. Se formularon ungüentos al 1% y 5% en base a vaselina y lanolina, se

ejecutó el tratamiento cada 12 horas con los ungüentos formulados y el control. Los animales que fueron tratados con el ungüento de la fracción acetato de etilo al 1% y 5% al séptimo día manifestaron un descenso significativo del diámetro del área quemada siendo $100.47 \text{ mm}^2 \pm 0.93$ y $101.79 \text{ mm}^2 \pm 1.09$ en relación con Sulfadiazina de plata que fue de $100.37 \text{ mm}^2 \pm 1.02$. En el día 14 se observa la epitelización completa, demostrando eficacia tópica los ungüentos de las fracciones etérea, diclorometánica y acuosa al 1% y 5%. Este efecto se debe a la presencia de triterpenos y/o esteroides, flavonoides y catequinas⁽²⁾.

Molina *et al* realizaron el estudio sobre actividad antimicrobiana y antioxidante del extracto etanólico de las hojas de *Munnozia hastifolia*. Se utilizaron cuatro bacterias Gram (-): *Echerichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomona aeruginosa*; y un hongo: *Candida sp.* A concentraciones de 5 mg/mL, 10 mg/mL y 20 mg/mL del extracto etanólico; como control (+) Gentamicina 80 mg/2mL, fluconazol 150 mg y un control (-). La actividad antimicrobiana lo realizaron por el método de Kirby Bauer y para la actividad antioxidante utilizaron el método de FRAP y el DPPH. La toxicidad aguda fue determinada por el método de dosis fija, a dosis: 50 mg/kg, 200 mg/kg y 2000 mg/kg observándolos por un periodo de 14 días. La existencia de metabolitos como: aminoácidos, taninos, flavonoides, esteroides, triterpenoides, alcaloides y catequinas presenta actividad antioxidante por FRAP: 1,875 mg, de igual manera presenta un TEAC 0.236 mM trolox; mientras por el DPPH un IC₅₀ = 1,37mg. El extracto mostró moderada actividad antimicrobiana en las tres concentraciones evaluadas, frente a las cepas mencionadas a excepción de la bacteria *Pseudomona aureginosa*. Siendo inhibida el hongo a una concentración de 10 mg/mL siendo nula en las otras dos concentraciones⁽¹⁾.

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. El hígado

El hígado pesa en promedio unos 1.500 gramos y se constituye en la glándula más voluminosa del cuerpo humano. Está dividido en dos grandes lóbulos derecho e izquierdo, aunque en su cara inferior se distinguen otros dos de menor tamaño, el lóbulo caudado y el lóbulo cuadrado. Toda la superficie hepática se halla recubierta por una doble membrana fibrosa, el peritoneo visceral y cápsula de Gilsson.

En el hilio hepático, sitio de división de la vena porta y de la arteria hepática, se halla la confluencia de los conductos biliares derecho e izquierdo, que forman el conducto hepático común⁽³⁰⁾.

2.2.1.1.Histología hepática

Según Stinson & Calhoun (1994), De acuerdo con la histología, el hígado se compone de lóbulos hepáticos, donde están cubiertos de células mesoteliales del peritoneo visceral que recubre una capa delgada de tejido conectivo. La parte interna del hígado se divide por lóbulos hepáticos. donde el tejido conectivo de la capsula ingresa por los espacios interlobulillares que sostienen los conductos biliares y sistema vascular. Las células y las sinusoides están rodeadas de una red de fibras delgada^(31,30).

2.2.1.2.Función del hígado

El hígado tiene muchas funciones importantes, entre ellas: el metabolismo de carbohidratos, proteínas, lípidos y bilirrubina, secreción de bilis y ácido biliar, biotransformación de sustancias tóxicas, medicamentos y hormonas, funciones vasculares y hematológicas, metabolismo de nutrientes y funciones inmunológicas y almacenamiento de minerales y vitaminas^(32,30).

Principales funciones del hígado⁽³²⁾

- Formación y secreción de la bilis
- Metabolismo de los nutrientes y de las vitaminas.
 - Glucosa y otros azúcares
 - Aminoácidos
 - Lípidos (ácidos grasos, colesterol, lipoproteínas)
 - Vitaminas liposolubles
 - Vitaminas hidrosolubles
- Inactivación de diversas sustancias.
 - Tóxicos
 - Esteroides
 - Otras hormonas
- Síntesis de proteínas plasmáticas.
 - Proteínas de fase aguda
 - Albúmina, globulinas (50%)
 - Factores de coagulación (protombina, fibrinógeno)
 - Proteínas fijadoras de esteroides y fijadoras de otras hormonas.
- Almacenamiento.
 - Glucógeno
 - Vitaminas A, D, E, K, B₁₂
 - Hierro y cobre
- Funciones inmunológicas (Células Kupffer).

2.2.1.3.Mecanismo hepático

Para que un xenobiótico pueda ser eliminado de nuestro organismo y no alcance niveles tóxicos; debe pasar por varios procesos complejos, como el proceso de ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) desde que ingresan la sustancia tóxica al organismo hasta que se elimine. Los xenobióticos requieren ciertas transformaciones químicas antes de ser excretados por cualquier de las vías disponibles, así como convertirse un agente xenobiótico liposolubles en metabolitos hidrosolubles capaces de ser excretados por las vías de eliminación, a esta actividad bioquímica se le denomina proceso de

biotransformación, en la cual se divide en dos grupos de actividad enzimática: Reacción de fase I y fase II⁽³³⁾.

Fase I, reacciones que dan lugar a la “funcionalización” de sustancias extrañas al organismo catalizada principalmente por el sistema de Mono oxigenasas dependiente del citocromo P450. Fase II de conjugación, las reacciones en esta etapa son de tipo sintético en la que participan una serie de transferasas que catalizan reacciones de conjugación de los xenobióticos con diversas moléculas de naturaleza endógena como ácido glucurónico, sulfatos, acetato, el tripéptido glutatión o algunos aminoácidos como glicina, taurina^(34,35).

2.2.2. Hepatotoxicidad

Es una lesión en el hígado que se asocia con insuficiencia hepática afectada por la exposición a un medicamento o cualquier otro agente no infeccioso⁽²⁰⁾.

Los factores genéticos, consumo de alcohol, tabaquismo, uso excesivas de drogas, edad, sexo, son factores de riesgo. Aunque la mayoría de los fármacos lipofílicos pueden causar hepatotoxicidad, los antibióticos, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los anticonvulsivos son los grupos farmacológicos más probables. Además, entre los medicamentos administrados por vía intravenosa, los antibióticos y los antineoplásicos son los grupos más asociados con la toxicidad hepática⁽⁷⁾. Genera mayor preocupación las reacciones adversas graves que podrían provocar condiciones incapacitantes, generar secuelas permanentes o requerir hospitalización⁽⁵⁾.

2.2.2.1. Clasificación de hepatotoxicidad

Existen dos tipos de hepatotoxicidad:

Intrínseca: La hepatotoxicidad intrínseca, o dosis dependiente, es producido por la minoría de los medicamentos. por la cual algunas

de estos fármacos hepatotóxicos actúan directamente sobre el hepatocito, otros generado su formación de metabolitos cuyo ejemplo más característico es el paracetamol. Otros ejemplos de hepatotoxicidad intrínseca son los producidos por el ácido acetilsalicílico, la intoxicación por setas (*amanita phalloides*) y las alteraciones hepáticas producidas por productos industriales como el tetracloruro de carbono⁽³⁾.

Idiosincrásica: La hepatotoxicidad idiosincrásica se divide en metabólicas e inmunes, son impredecible, no dosis- dependiente, y no es reproducible , afecta a una pequeña proporción de pacientes y también están asociadas a posibles reacciones adversos⁽³⁾.

2.2.3. Enfermedad hepática

Se clasifica en dos fases de acuerdo con el daño hepático: necrosis celular y colestasis^(36,37).

Necrosis celular

- Necrosis celular aguda; indican una elevación marcada de las aminotransferasas 10 veces en referencias de los valores normales⁽³⁷⁾.
- Necrosis celular crónica; indican una elevación menos marcada de las aminotransferasas 7 veces en referencias de los valores normales, se caracteriza por la disminución de la albumina sérica, presencia de hepatitis crónica, hepatitis autoinmune o cirrosis, y por el aumento de globulinas lo que conlleva a una respuesta inmune a la enfermedad⁽³⁷⁾.

Colestasis

Es el daño celular cuando el resultado del flujo biliar se presenta disminuido o ausente.

colestasis extrahepática es cuando están aumentados los niveles de la bilirrubina sérica por una falla de excreción, y la fosfatasa alcalina debido a su síntesis hepática.

colestasis intrahepática focal es cuando la fosfatasa alcalina se aumenta por inducción de la misma colestasis, y los niveles de bilirrubina se mantiene dentro de los límites normales, debido a un 10 % de tejido^(37,38).

Pruebas de función hepática

Evalúan la lesión hepática, como: bilirrubina, albúminas, prealbúmina y el tiempo de protrombina son pruebas los que se consideran realmente de función hepática, sin embargo estas pruebas se pueden alterar por factores extrahepáticos como una desnutrición proteica, hemolisis y uso de antibióticos^(37,36).

Transaminasas: Transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y transaminasa glutámico Oxalacética (TGO) son los indicadores más comunes revisados para evaluar la presencia de necrosis hepática. Se localizan en altas concentraciones en las células del hígado, donde catalizan la transferencia de grupos aminos para producir ácido pirúvico y Oxalacético, utilizando vitamina B6 como cofactor. Cuando se produce daño en la membrana celular del hepatocito, estas enzimas que se encuentran en el citoplasma de las células pasan al plasma, incrementando su concentración en circulación. Las transaminasas son sensibles, pero poco específicas en la lesión o daño de los hepatocitos, siendo la TGP más específica que la TGO, ya que ésta no solo se encuentra en el hígado, sino que también en el músculo esquelético, músculo cardiaco, en el riñón y los eritrocitos^(37,36).

Deshidrogenasa láctica (LDH): Es una enzima que está ubicado en el citoplasma de los hepatocitos y cataliza la oxidación reversible de ácido láctico a ácido pirúvico. Existen cinco isoenzimas, LD1 a LD5, distribuidas en el hígado y otros tejidos como el músculo cardiaco, riñón y eritrocitos, la cual le resta especificidad a esta prueba como indicadora

en daño del hígado, por lo tanto puede ser una prueba útil en combinación con otras pruebas hepáticas y en ciertos diagnósticos diferenciales^(37,36).

Fosfatasa alcalina: Está presente en varios tejidos incluido en el hígado, hueso, riñón, intestino y la placenta. La fosfatasa alcalina del hígado se encuentra en la superficie canalicular y por tanto es un marcador de disfunción biliar, cuyos valores pueden incrementar hasta 10 veces en obstrucciones biliares, en procesos infeccioso o presencia de masas. Esta enzima también se incrementa durante el tercer trimestre del embarazo, en una gran variedad de enfermedades intestinales y en la cirrosis^(37,36).

Bilirrubina: Es el principal metabolito del grupo hemo de la hemoglobina, mioglobina y los citocromos. Diariamente se produce alrededor de 250 a 300 mg de bilirrubina, 85% como resultado de la destrucción de los eritrocitos viejos. La mayoría de la bilirrubina es transportada unido a la albumina (directa o conjugada) y solo una pequeña cantidad circula libre (indirecta o no conjugada). La fracción directa corresponde a menos de 20% de la bilirrubina total, el aumento de la bilirrubina total junto con el aumento de la bilirrubina directa se presenta cuando hay necrosis y colestasis^(37,36).

Albúmina: Es la principal proteína fabricado por el hígado; se alteran cuando hay daño a nivel del hígado, estados catabólicos, pérdida de proteínas, y desnutrición. Es la proteína transportadora de muchas sustancias endógenas, como la bilirrubina y las hormonas tiroideas, y de sustancias exógenas como son muchos medicamentos. Una disminución de la albumina sérica se observa cuando hay destrucción masiva del tejido hepático y es uno de los factores pronósticos a la cirrosis^(37,36).

2.2.4. Anatomía microscópica del hígado

El hígado tiene una estructura tridimensional compleja formada por elementos epiteliales y mesenquimales que se organizan en unidades

microscópicas repetitivas. Que permite evaluar los procesos patológicos difusos en pequeñas muestras de biopsia representativas⁽³⁹⁾.

Unidades funcionales

Acino y lóbulo

El acino es una unidad que contiene un pequeño espacio porta en el centro y vénulas hepáticas terminales en la periferia. Se trata de la unidad funcional más pequeña y se divide en tres zonas; la zona 1 rodea el espacio porta y la zona 3 rodea a la vénula hepática. La sangre del espacio porta fluye por estas zonas hasta llegar a la vénula, con un gradiente decreciente de oxígeno y nutrientes. Como alternativa, también puede utilizarse el concepto tradicional de lóbulo, en el que la estructura central es la vénula hepática terminal (vena central) y la periferia está definida por los espacios porta. Las zonas acinares 1, 2 y 3 corresponden, respectivamente, a las zonas periportal, media y pericentral del lóbulo^(39,40).

Espacio porta

Son canales que se originan en el hilio y atraviesan el hígado con un patrón de ramificación. En su interior hay conductos y conductillos biliares, ramas de la arteria hepática, ramas de la vena porta, vasos linfáticos, fibras nerviosas y algunas células inflamatorias^(39,40).

Hepatocitos

Los hepatocitos aparecen organizados en forma de cordones de una o dos células de grosor, separados por sinusoides, son de forma poligonal, miden de 25 a 40 μm , y tienen un citoplasma eosinofílico abundante y un núcleo central que es redondo u ovalado y puede contener glucógeno, lo que es más frecuente entre las personas jóvenes y en otras situaciones específicas, como diabetes o la enfermedad de Wilson^(39,40).

Células de revestimiento sinusoidal

Los sinusoides son canales a través de los cuales fluye la sangre desde los espacios porta hasta la vénula hepática. Están revestidos por células endoteliales y células de Kupffer, que son una población especializada que

pertenece al sistema fagocítico; las células de Kupffer descansan sobre una capa de reticulina que puede localizarse fácilmente con una tinción de reticulina. El revestimiento endotelial es una especie de lámina fenestrada que permite un fácil intercambio entre la sangre y los hepatocitos a través del espacio de Disse^(39,40).

2.2.5. Paracetamol agente causante de toxicidad hepática

2.2.5.1.Paracetamol

El paracetamol es un medicamento derivado de fenacetina, excelente biodisponibilidad; La concentración plasmática máxima se produce después de 30 a 60 minutos por vía oral y su vida media es de 2 horas. Su metabolismo es hepático, en el que se conjuga con ácido glucurónico (60%), ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%); una pequeña proporción del medicamento tiene hidroxilación de N por el citocromo P450 para formar N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), metabolito altamente tóxico, que normalmente se detoxifica por conjugación con grupos glutatión y grupos sulfhídrico, el paracetamol es un medicamento analgésico y antipirético⁽⁴¹⁾.

Mecanismo de acción del paracetamol

El paracetamol es analgésico, antipirético, no antiinflamatorio, ni antiplaquetario. El mecanismo exacto se desconoce, aunque se sabe que actúa a nivel del sistema nervioso central y, en menor medida, bloqueando la generación del impulso del dolor a nivel periférico⁽⁴²⁾. El efecto analgésico del paracetamol se cree que es porque aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de COX-3 en el sistema nervioso central, el paracetamol no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, es por eso por lo que carece de actividad antiinflamatorio y no altera la función plaquetaria. El efecto antipirético se relaciona con la inhibición de la síntesis de prostaglandina E1 (PGE1) en el hipotálamo, que es el

órgano que coordina de manera fisiológica del proceso de termorregulación⁽⁴²⁾.

2.2.5.2.Toxicidad bioquímica

El paracetamol a dosis terapéutica se metaboliza en un 85 – 90% en el hígado por medio de la fase II de conjugación a metabolitos glucoronidados y sulfatados los cuales se eliminan por la orina. El resto se metaboliza vía fase I de oxidación a su intermediario tóxico y reactivo, N-acetil p-benzoquinoneimina (NAPQI) mediante el citocromo P450, siendo el CYP2E1 la enzima principal del proceso, esta enzima es el mediador que interacciona con los grupos sulfidrilos del glutatión formando cisteína no tóxica y metabolitos de mercapturato que se eliminan por vía renal. A sobre dosis de paracetamol, la vía de sulfatación y glucoronización se llenan y más paracetamol se metaboliza vía fase I como NAPQI. Cuando se agotan las reservas de glutatión en un 70 – 80%, el NAPQI reacciona con los hepatocitos y se une covalentemente a los grupos de cisteína produciendo lesión celular⁽⁶⁾.

2.2.6. Silimarina fármaco hepatoprotector

2.2.6.1.Silimarina

Los flavonoides aislados del cardo mariano son Silibina, Silidianina y Silicristina. Estos tres conforman la Silimarina, el *Silybum marianum* “cardo mariano” es una planta conocida desde la antigüedad como hepatoprotector y descongestivo, los usos más comunes fueron para el tratamiento de la litiasis biliar y la ictericia. A partir del año 1968 cientos de estudios clínicos han demostrado su eficacia y seguridad de la Silimarina frente a las enfermedades del hígado⁽⁴³⁾.

Propiedades farmacológicas de la Silimarina

A la Silimarina se le atribuye la actividad antioxidante que elimina los radicales libres que pueden causar daño en las células hepáticas, la Silimarina incrementa la glutatión en el hígado en personas con toxicidad hepática generado por medicamentos u otros productos químicos. La Silimarina incrementa la síntesis de proteínas en el hígado a través de la estimulación de la polimerasa I y la transcripción del ARNr, generando un incremento de producción de las nuevas células del hígado para reemplazar la células dañadas por hepatotoxinas, también la Silimarina inhibe la síntesis de leucotrienos relacionados con la psoriasis⁽⁴⁴⁾.

2.2.7. Clasificación de la especie

La muestra vegetal fue clasificada taxonómicamente por un biólogo en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), en el departamento de Lima.

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: ASTERIDAE

ORDEN: ASTERALES

FAMILIA: ASTERACEAE

GÉNERO: *Munnozia*

ESPECIE: *Munnozia hastifolia* (Poepp.) H. Rob. & Bretell

NOMBRE VULGAR: Ala de murciélago

2.2.8. Descripción Botánica

La *Munnozia hastifolia* es una hierba de 1-2 m de altura con Tallo. Color castaño pálido o rojizo, Pecíolos de 1-9 cm de longitud. Hojas. En el haz verde y el envés blanco con presencia de pubescencias, Opuestas, lámina de 7-20 cm de longitud y 2-17 cm de ancho, herbácea deltoides, ápice y flancos en punta. Inflorescencia compuesta por racimos, pedicelos delgados, de 8-35 mm de longitud, densamente tomentosos. Capítulos de 6-10 mm de longitud y 5-8 mm de anchura. flores marginales en número

de dieciocho a veinticuatro; tubo de la corola de 4-5 mm de longitud, piloso; lígula de 3-4,5 mm de longitud⁽⁴⁵⁾.

Figura 1. Planta de *Munnozia hastifolia* (ala de murciélago)



Hábitat y distribución geográfica de la especie vegetal.

El género *Munnozia* fue descrito por Ruiz & Pav. y publicado en *Florae Peruvianae, et Chilensis Prodrum*, en 1794. Se distribuye en Costa Rica, Panamá, Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia y Argentina. Comprende aproximadamente 25 especies⁽⁴⁶⁾.

La especie *Munnozia hastifolia* se encuentra en territorios húmedos, habitualmente se ha mantenido abundante en la provincia de Chanchamayo, Departamento de Junín, a 525 msnm., como maleza en los medios de cultivos y caminos⁽⁴⁶⁾.

2.2.9. Usos en la medicina tradicional

Según las informaciones recolectadas sobre el uso de medicina ancestral, se le asigna varias propiedades curativas, se utilizan principalmente en gastritis, analgésicos, antirreumáticos, en inflamación de la vías urinarias y antiinflamatorias, además de coadyuvante en el tratamiento del cáncer⁽²⁾.

2.2.10. Propiedades estudiadas

Efecto antiulceroso

El estudio fitoquímico y efecto antiulceroso de las fracciones obtenidas del extracto etanólico de las hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago” demostró que la fracción etérea a concentración de 75 mg/Kg y 125 mg/Kg, mostró efecto antiulceroso en la referencia de úlceras inducidas por indometacina en ratones. Dicho efecto se relaciona por la presencia de flavonoides y triterpenoides⁽¹⁾.

Efecto cicatrizante

El estudio realizado control de calidad y eficacia tópica de los ungüentos obtenidos de las fracciones de *Munnozia hastifolia* en la curación de quemaduras de tercer grado en ratas Holtzman. Se demostró que los fragmentos etéreos y diclorometánicos extraídas de las hojas de *Munnozia hastifolia* presentaron triterpenos y/o esteroides, alcaloides, flavonoides y catequinas; la fracción acuosa presenta flavonoides y catequinas y la fracción de acetato de etilo presentó todos los metabolitos mencionados, elaboraron ungüentos al 1% y 5% partir de las fracciones mencionadas. Los ungüentos fabricados a partir de la fragmentos acetato de etilo presentó mayor actividad tópica, siendo el ungüento al 1 % con mayor eficacia frente a la cicatrización de quemaduras en tercer grado en ratas Holtzman⁽²⁾.

Actividad antimicrobiana y antioxidante

En este estudio la actividad antimicrobiana se realizó por el método de Kirby Bauer¹ utilizando cuatro bacterias Gram (-): *Echerichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomona aeruginosa*; y un hongo: *Candida sp*. Se utilizaron concentraciones de 5 mg/mL, 10 mg/mL y 20 mg/mL de extracto etanólico; control (+) Gentamicina 80 mg/2mL, fluconazol 150 mg y un control (-). Para la actividad antioxidante el método de FRAP y el DPPH. Se demostró la toxicidad aguda por el

método de dosis fija; ensayando a 3 niveles de dosis: 50 mg/kg, 200 mg/kg y 2000 mg/kg durante un periodo de 14 días⁽²¹⁾.

Los resultados obtenidos fueron; actividad antioxidante por FRAP: 1,875 mg, presenta un TEAC 0.236 mM trolox; mientras por el DPPH un IC50 = 1,37mg. El extracto presentó moderada actividad antimicrobiana en las tres concentraciones evaluadas, frente a las cepas mencionadas a excepción de la bacteria *Pseudomona aureginosa* la cual no presentó inhibición en comparación con el control positivo. El hongo resultó ser inhibida a una concentración de 10 mg/mL siendo nula en las otras dos concentraciones⁽²¹⁾.

2.2.11. Principales Metabolitos Secundarios

2.2.11.1. Compuestos terpénicos

Los terpenos

Son compuestos formados por la polimerización de unidades isoprenicas [isopentenil pirofosfato (IPP) y su isómero dimetilalilpirofosfato (DMAPP)], moléculas de 5 átomos de carbono que proceden de la ruta del ácido mevalónico, que se produce en el citoplasma, Se clasifican según el número de átomos de carbono (siempre múltiplo de 5) que los constituyen y producen una gran variedad de compuestos como⁽⁴⁷⁾:

- **Monoterpenos** (10 carbonos) junto a los sesquiterpenos son compuestos aromáticos, constituyen los aceites esenciales de la planta⁽⁴⁷⁾.
- **Los sesquiterpenos** (15 carbonos) Están presentes principalmente en plantas de la familia de Labiatae, Mirtaceae, Asteraceae y Rutaceae y otros. presentan actividad antifúngica, antibiótica, antiinflamatoria o espasmolítica⁽⁴⁷⁾.
- **Diterpenos** (20 carbonos) Son especialmente abundantes en los órdenes Lamiales y Asterales, tienen actividad terapéutica, entre las cuales destacan la antibacteriana, la antifúngica, la

antirretroviral y la antioxidante de algunos diterpenos fenólicos⁽⁴⁷⁾.

- **Triterpenos** (30 carbonos) la mayoría con estructura tetra o Pentacíclica. Por su actividad farmacológica destacan las saponinas (saponósidos) y los heterósidos cardiotónicos⁽⁴⁷⁾.
- **Tetraterpenos. son octaprenos** (40 carbonos) Se utilizan como colorantes en alimentación y en farmacia. Forman parte de la composición de preparados para el bronceado y poseen acción preventiva frente a distintos tipos de cáncer⁽⁴⁷⁾.

2.2.11.2. Compuestos fenólicos

Son compuestos orgánicos que componen un amplio grupo de metabolitos secundarios de las plantas. se caracterizan por presentar en su estructura molecular un grupo fenol, un anillo de benceno unido a un grupo funcional hidroxilo, la estructura química, son un grupo muy diverso que comprende desde moléculas sencillas como los ácidos fenólicos hasta polímeros complejos como los taninos y la lignina. En el grupo también se encuentran pigmentos flavonoides. Muchos de estos productos están implicados en las interacciones planta- herbívoro. Los compuestos fenólicos de las plantas son biosintetizados en diferentes rutas, existen dos básicas implicadas: la ruta del ácido siquímico es responsable de la biosíntesis de la mayoría de fenoles en las plantas, y la vía del ácido malónico que, aunque es una fuente importante de fenoles en hongos y bacterias, es poco empleada en plantas superiores⁽⁴⁸⁾.

Los compuestos fenólicos se pueden clasificar según su complejidad estructural y su origen biosintético. El grupo más sencillo corresponde a los fenoles : ácidos fenólicos y cetonas polifenólicas⁽⁴⁷⁾.

Ácidos Fenoles Consisten en dos Grupos:

Ácidos hidroxibenzoico

son compuestos que presentan un grupo carboxílico (grupo ácido) y grupos hidroxilo (uno o más) en un anillo aromático, aumentan la

capacidad antioxidante. Muchos estudios han informado de la actividad biológica de los ácidos hidroxibenzoico, por ejemplo, el ácido dihidroxibenzoico (protocatechuic acid) presentó un efecto protector frente a lesiones de hígado en modelos animales⁽⁴⁹⁾.

Ácidos hidroxicinámicos

Esta clase de ácidos fenólicos se caracteriza por la presencia del grupo $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ en remplazo del grupo COOH presente en los ácidos hidroxibenzoico. El doble enlace carbono ($\text{C}=\text{C}$) de la cadena aumenta la resonancia química, que puede ser descrita como una deslocalización de los electrones en los enlaces estabilizando los radicales libres y por lo tanto incrementa la capacidad antioxidante de la molécula. Aparte de su capacidad antioxidante, los ácidos hidroxicinámicos han mostrado actividad antígenotóxicos y antiproliferativa en células⁽⁴⁹⁾.

Cetonas Polifenólicas.

Están formadas por dos grupos de compuestos fenólicos presentes en las plantas, derivados de acetofenonas y del floroglucinol. La mayoría de ellos se forma por condensación de cuatro unidades de acetato o bien por pérdida de dióxido de carbono por parte de un precursor fenilpropanoide (C_6C_3), y en ambos casos se obtiene una estructura C_6C_2 . Algunos de estos compuestos se emplean como antihelmínticos y antifúngicos⁽⁴⁷⁾.

Flavonoides:

Se refiere a un grupo aromático, pigmentos heterocíclicos que contienen oxígeno ampliamente distribuido entre las plantas, constituyen la mayoría de los colores amarillo, rojo y azul de las plantas y frutas. Es soluble en agua y en etanol⁽⁵⁰⁾. Presentan propiedades relacionadas con la salud, lo cual está basado en su actividad antioxidante⁽⁴⁸⁾, que se ven favorecidas por un alto grado de sustitución de OH. por otro lado inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2; al

mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, como las catalasas^(51,52).

Estructura Química

Químicamente, estas sustancias son de naturaleza fenólica y se caracterizan por tener dos anillos benceno aromáticos unidos por un puente de tres átomos de carbono, con la estructura general C₆-C₃-C₆ (difencilpropano), los cuales pueden formar o no un tercer anillo donde son denominados A,B,C. En el anillo B con sustituyentes dihidroxílicos en posiciones 3 y 4, doble enlace entre los carbonos 2 y 3, un grupo OH en posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4. Se muestran más activos como actividad antioxidante⁽⁵³⁾.

Clasificación de Flavonoides

Se caracteriza por su diversidad estructural tal forma en que se han identificado más de 6000 de estos metabolitos secundarios cuyas propiedades biológicas dependen en gran medida de su estructura particular en los grupos funcionales, grado de oxidación, formas diméricas, polimórficas, glicosadas o formas libres, entre otras. Se clasifican de acuerdo con su sustitución en los anillos A y B entre ellos son: Antocianidinas, flavanos, flavonas, flavonoles. etc.⁽⁴⁹⁾.

Los flavonoides menores más conocidos son las flavanonas y los dihidroflavonoles. El compuesto (+)-catequina, presente en *Salix caprea L.*, se utiliza por sus propiedades antiinflamatorias y antihepatotóxicas⁽⁴⁷⁾.

Taninos

Los taninos son compuestos polifenólicos, solubles en agua de origen vegetal, presentes en muchas plantas como compuestos secundarios, ampliamente distribuidos en varios sectores del reino vegetal, con una característica en general de presentar sabor amargo y astringente, Químicamente hay dos tipos principales de taninos: taninos condensados y taninos hidrolizables⁽⁵⁴⁾.

Los taninos condensados: Se forman por la polimerización de unidades de tipo flavonoide (fundamentalmente flavanos: 3-flavanol o 5-desoxi-3-flavanol), unidas generalmente por enlaces C4-C6 o C4-C8, los cuales no pueden ser hidrolizados, pero sí oxidados por un ácido fuerte para rendir antocianidinas⁽⁵⁴⁾.

Los taninos tienen la propiedad de coagular las proteínas de las mucosas y tejidos, crean una capa aislante y protectora que reduce la irritación y el dolor sobre la piel⁽⁵⁴⁾.

Se emplean para detener pequeñas hemorragias locales, en inflamaciones bucales, bronquitis quemaduras, escaras de la piel, en heridas y otras. A nivel intestinal es ingerido se combina con las proteínas en el estómago, pero a medida que la acidez aumenta va liberando el tanino del complejo, sin embargo, se vuelve a precipitar a nivel del intestino controlando la diarrea⁽⁵⁴⁾.

Los taninos hidrolizables: Se caracterizan por los polímeros heterogéneos que contienen ácidos fenólicos, sobre todo ácido gálico y azúcares simples; son más pequeños que los condensados y se hidrolizan más fácilmente⁽⁵⁴⁾.

Algunos presentan interés farmacológico por sus propiedades antitumorales, antivíricas y astringentes⁽⁴⁷⁾.

Glucósidos

Son productos de condensación de azúcares, se enlaza a través de su carbono anomérico a otro compuesto de diferente naturaleza química, mediante un enlace O-glucosídico o un enlace S-glucosídico; para que la molécula califique como glucósido la porción no azucarada se denomina aglicona o genina. La aglicona puede consistir en un solo monosacárido o varios unidos entre sí oligosacárido. se clasifican dependiendo de la estructura de la glicona y de la aglicona, siendo la última, la más importante y útil en bioquímica y farmacología: entre ellos tenemos: glucósidos antraquinónicos, fenólicos simples, alcohólicos, flavónicos, cardíacos, cumarínicos, cianogénicos, saponinas⁽⁵⁵⁾.

Alcaloides

Los alcaloides son una gran familia de más de 15.000 metabolitos secundarios que tienen en común tres características: son solubles en agua, contienen al menos un átomo de nitrógeno en la molécula, y exhiben actividad biológica. La mayoría son heterocíclicos, aunque algunos son compuestos nitrogenados alifáticos (no cíclicos) como la mescalina o la colchicina, por ejemplo. Se encuentran en el 20% aproximadamente de las plantas vasculares, la mayoría dicotiledóneas herbáceas⁽⁵⁵⁾.

Los alcaloides se encuentran distribuidos fundamentalmente en las angiospermas, sobre todo las dicotiledóneas y particularmente en familias como Apocynaceae, Asteraceae, Loganiaceae, Papaveraceae, Rubiaceae, Ranunculaceae y Solanaceae⁽⁴⁷⁾.

En humanos, los alcaloides generan respuestas fisiológicas y psicológicas la mayoría de ellas consecuencia de su interacción con neurotransmisores. A dosis altas, casi todos los alcaloides son muy tóxicos. Sin embargo, a dosis bajas tienen un alto valor terapéutico como relajantes musculares, tranquilizantes, antitusivos o analgésicos. Se sintetizan normalmente a partir de lisina, tirosina y triptófano, aunque algunos como la nicotina y compuestos relacionados derivan de la ornitina⁽⁵⁴⁾.

2.3. Definición de Términos Básicos

Bilirrubina: Es el principal pigmento biliar. Se forma en el retículo endotelial a partir de la degradación del grupo hemo proveniente de la hemoglobina de eritrocitos senescentes (80%) y otras hemoproteínas, como citocromos, catalasa, peroxidasa, pirrolasa y mioglobina⁽⁵⁶⁾.

Lípidos: son un grupo de sustancias insolubles en agua, pero solubles en solventes orgánicos, que incluyen los triglicéridos (comúnmente llamados grasas), fosfolípidos y esteroides⁽⁵⁶⁾.

Angiotensinógeno: es una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales, en el que la renina escinde el decapeptido angiotensina I (AGI) del dominio N-terminal del angiotensinógeno⁽⁵⁷⁾.

Hepatocitos: célula del parénquima hepático, de forma poliédrica, que realiza la mayoría de las funciones del hígado. cerca de un 25% de las mismas son binucleadas, y el 70%, mononucleadas⁽⁵⁸⁾.

Citocromo P450: El sistema de monooxigenasas es un complejo multienzimático cuya oxidasa final es una hemoproteína denominada citocromo P450 (CYP). Este sistema se encuentra presente en diferentes tejidos como el riñón, pulmón, piel, intestino, corteza adrenal, testículos, placenta y otros, pero es particularmente activo en el hígado⁽⁵⁹⁾.

Xenobiótico: Todo compuesto químico que no forma parte de la composición de los organismos vivos⁽⁶⁰⁾.

Idiosincrasia: Reacción determinada genéticamente y aparentemente anormal que algunos pacientes presentan frente a un fármaco, para la cual no hay una explicación determinada⁽⁶⁰⁾.

Fitoterapia: Terapia complementaria que utiliza las plantas o partes de ellas donde el empirismo de la medicina tradicional se transforma en fundamento científico⁽⁶¹⁾.

Cataplasmas: Es un medicamento de aplicación externa, de consistencia blanda y húmeda, que se coloca sobre alguna parte del cuerpo como calmante⁽⁶²⁾.

Nocivas: Sustancias peligrosas, elementos químicos y compuestos que presentan algún riesgo para la salud y el medio ambiente⁽⁶³⁾.

Perniciosos: Es todo aquello que puede provocar perjuicios y daños de importancia⁽⁶⁴⁾.

Intrínseca: Es la capacidad que tiene un fármaco, una vez unido a un receptor, de generar un estímulo e inducir la respuesta o efecto farmacológico⁽⁶⁵⁾.

Apoptosis: Es el proceso de muerte celular programada. Tiene lugar durante las primeras etapas de desarrollo para eliminar las células innecesarias⁽⁶⁶⁾.

Homeostasis: Tendencia de los organismos vivos a adaptarse a las nuevas condiciones y a mantener el equilibrio a pesar de los cambios⁽⁶⁷⁾.

Núcleos Picnóticos

: Núcleo de la célula donde la cromatina se encuentra muy condensada esto debido a un proceso patológico⁽⁶⁸⁾.

Vacuolización Perinuclear: Edema intracelular de las células epidérmicas⁽⁶⁸⁾.

Congestión Vascular: Es el incremento del flujo sanguíneo en el lecho venoso⁽⁶⁹⁾.

Dilatación Sinusoidal : Presencia de vasos portal aberrantes, microtrombosis⁽⁷⁰⁾.

Acino hepático: De forma romboidal unidad funcional más pequeña del parénquima hepático⁽⁷¹⁾.

Lóbulos principales: Son dos derecho e izquierdo y están formados por 8 segmentos y estos a su vez por miles de lobulillos los cuales están conectados a conductos pequeños que conectan a conductos más grandes formando el conducto hepático común⁽⁷²⁾.

Espacio porta: Constituido por una rama de la arteria hepática , una rama de la vena porta , un vaso linfático y un conductillo biliar^(73,74).

canalículo biliar: Conforman la primera porción del sistema de conductos biliares. Los canalículos biliares, transportan la bilis, forman redes a lo largo del lóbulo hepático y finalizan en el espacio porta^(73,74).

Sinusoides: Canales a través de los cuales fluye la sangre desde los espacios porta hasta la vénula hepática. Están revestidos por células endoteliales y células de Kupffer, que son una población especializada que pertenece al sistema fagocítico⁽⁷⁴⁾.

El espacio de Disse: Compartimento situado entre las células endoteliales y los hepatocitos donde se encuentra el microentorno produciendo el intercambio entre la sangre y los hepatocitos⁽⁷⁴⁾.

Células de Kupffer: Forman uno de los tipos celulares hepáticos en términos de metabolismo y función, más activos, son macrófagos residentes del hígado. Una de las principales funciones es la eliminación de sustancias extrañas y regulación de respuesta inflamatoria e inmune⁽⁷⁴⁾.

Vénula hepática: Central terminal, en la que drenan los capilares sinusoidales⁽⁷⁴⁾.

Dúctulos biliares: Se encuentran en la periferia de los espacios porta y transportan la bilis desde los canales de Hering⁽⁷⁴⁾.

2.4. Hipótesis

2.4.1. Hipótesis General

- El extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* presenta efecto hepatoprotector.

2.4.2. Hipótesis Específicos

- El extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* tiene metabolitos secundarios (taninos, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, glucósidos, terpenos y esteroides).

- El extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a dosis de 500 mg/Kg administrado por vía peroral en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley tiene mayor protección hepática en comparación con Silimarina.
- La dosis efectiva hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* administrado por vía peroral en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley es de 100 mg/Kg frente a la intoxicación por paracetamol.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de investigación

Experimental: este estudio es prospectivo, transversal y analítico de nivel investigativo “explicativo” (causa – efecto), además son controlados.

Prospectivo: los datos necesarios para el estudio son recogidos a propósito de la investigación, porque posee control de sesgo.

Transversal: todas las variables son medidas en una sola ocasión.

Analítico: los análisis estadísticos por los menos son bivariado; porque plantea y pone a prueba hipótesis, su nivel más básico establece la asociación entre factores.

3.2. Nivel de Investigación

Explicativo: su objetivo es la explicación de los fenómenos y el estudio de sus relaciones para conocer su estructura y los aspectos que intervienen en la dinámica de aquellos ⁽⁷⁵⁾.

3.3. Diseño de Investigación

El diseño de investigación es experimental con posprueba únicamente y grupo de control, en este diseño se considera para la investigación dos grupos (experimental y control), donde fue necesario que los sujetos que participaron en el experimento fueron únicamente asignados al azar⁽⁷⁶⁾.

Tabla 1. Diseño de Investigación

G1 (Blanco)	G2 (Control negativo)	G3 (Control positivo)	G4	G5	G6
Suero fisiológico 0.9% 4mL/Kg	Suero fisiológico 0.9% 4mL/Kg	Silimarina 100mg	Extracto 100mg/Kg	Extracto 300mg/Kg	Extracto 500mg/Kg
	Paracetamol 400mg/Kg	Paracetamol 400mg/Kg	Paracetamol 400mg/Kg	Paracetamol 400mg/Kg	Paracetamol 400mg/Kg

3.4. Área de Estudio

El presente trabajo de investigación se realizó en los laboratorios de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ubicado en el distrito la Victoria, provincia de Lima, departamento Lima.

3.5. Población y Muestra

3.5.1. Población

Población biológica

Especie vegetal: las hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago” que crecen en el distrito de San Martín de Pangoa se encuentra a una altura de 775 m.s.n.m., provincia Satipo, ubicada en el departamento de Junín.

Población experimental

Especie animal: ratas *Rattus norvegicus* Sprague Dawley hembras, con peso de 160 g –190 g criados en el bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en un ambiente de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad con temperatura ambiente controlada y una alimentación balanceada.

3.5.2. Muestra

Muestra vegetal

Especie biológica: Se recolecto 4 kilos de la especie *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago”.

Muestra experimental

Especie animal: 30 ratas hembras, incluidos en 6 grupos de 5 ratas *Rattus norvegicus* Sprague Dawley cada grupo.

3.5.3. Criterios de inclusión

Especie vegetal

- Hojas de plantas jóvenes
- Hojas frescas
- Hojas en buen estado
- Hojas limpias

Especie animal

- Ratas con peso de 160 g – 190 g.
- Ratas hembra.
- Ratas adultas.
- Ratas que no estén estresadas y no manipuladas.

3.5.4. Criterios de exclusión

Especie vegetal

- Hojas de plantas adultas
- Hojas deterioradas
- Hojas marchitadas

Especie animal

- Ratas con peso mayor de 190 g.
- Ratas con peso menor de 160 g.
- Ratas machos
- Ratas estresadas y manipuladas.

3.6. Variables y Operacionalización de Variables

3.6.1. Variable independiente

- Extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago”.

3.6.2. Variable dependiente

- Efecto hepatoprotector en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol.

Tabla 2. Operacionalización de variables

Variable independiente

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores	Índice	Escala de medición	Valor
Extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> "ala de murciélago"	Son extractos líquidos, concentrados, obtenidos de la extracción de una planta o parte de ella. Utilizando como solvente alcohol y agua.	Concentración y dosis de aplicación	Concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> "ala de murciélago"	Mililitros Administrados por vía oral del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> "ala de murciélago". Dosis del extracto. 100 mg/Kg 300 mg/Kg 500 mg/Kg	mL/Kg	Razón	0 - 100%

Variable dependiente

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores	Índice	Escala de Medición	Valor
Efecto hepatoprotector en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol	Protección del hígado contra agentes tóxicos.	Lesión hepática causado por el paracetamol.	Criterios bioquímicos	Niveles de enzimas hepáticas (TGO y TGP),	U/L	Intervalo	79.5 – 248.1UL 20.2 – 69.8UL
				proteínas totales,	g/dL	Intervalo	6.11 – 17.49 g/dL
				Bilirrubinas totales.	mg/dL	Intervalo	0.005 – 0.19 mg/dL
			Criterios histopatológicos	Macroscópico (aspecto del hígado)	Color y aspecto.	Nominal	Color/aspecto
				Microscópicos (aspecto de las células)	Núcleos picnóticos y vacuolización perinuclear. Congestión vascular de sinusoides y dilatación sinusoidal. Números de células de Kupffer activadas	Ordinal	Presencia Ausencia

3.7. Instrumento de Recolección de Datos

Los instrumentos utilizados fueron los siguientes:

Tabla de identificación de solubilidad del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago” (tabla 4).

Tabla de identificación de metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago” (tabla 5).

Tabla de tratamiento con extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago” en los diferentes grupos de experimentación (anexo 4).

Tabla Observación macroscópica de los hígados de ratas hembras Sprague Dawley (tabla 9).

3.8. Validación de los Instrumentos

La validación de los instrumentos fue realizada por los juicios de tres expertos.

3.9. Procedimiento de recolección de datos

3.9.1. Recolección de la muestra

La muestra fue recolectada en el departamento de Junín, provincia Satipo, distrito San Martín de Pangoa, anexo Cannan, durante el mes de junio del 2019.

3.9.2. Obtención del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia*.

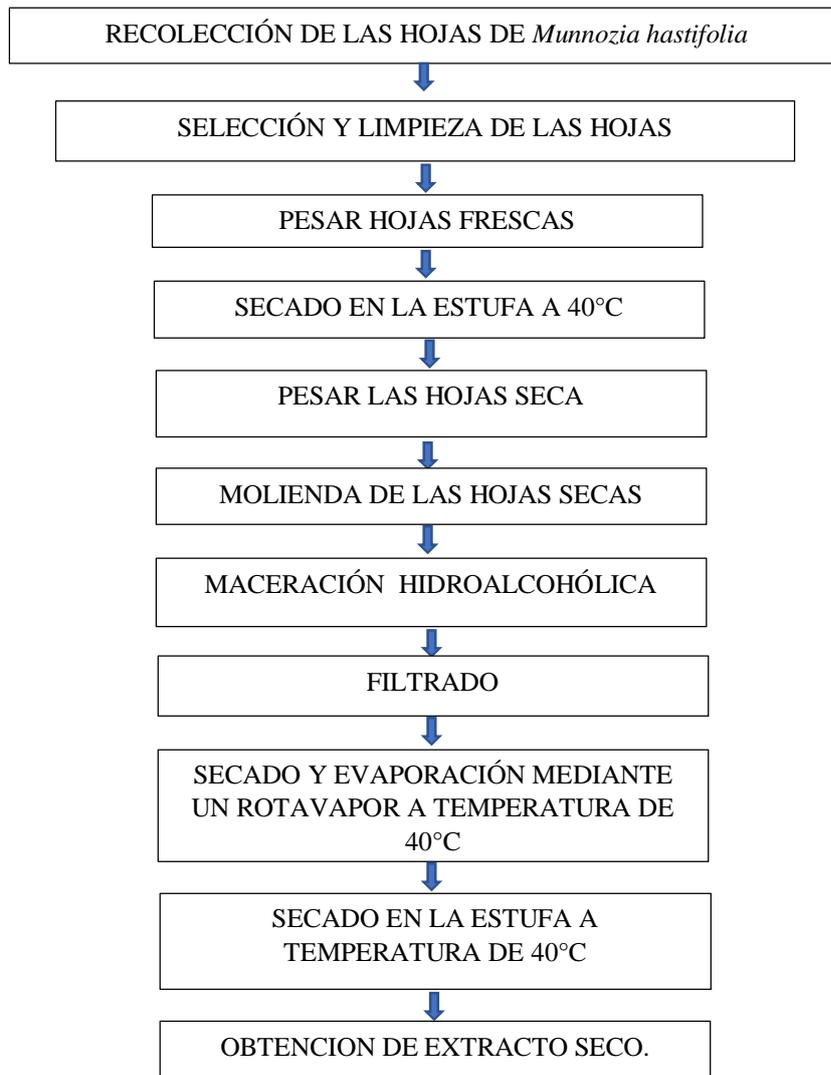
Se pesó 4 Kg de hojas frescas, se llevó a secar en una estufa a temperatura de 40°C por un tiempo de 7 días, luego se utilizó un molino a mano para pulverizar la muestra, se colocó en un frasco de vidrio ámbar para proceder al macerado (figura 2).

La maceración se realizó con una solución de etanol al 70%, durante 7 días con agitación constante, protegido de la luz y a temperatura ambiente. Cumpliendo los días, la solución se filtró usando un embudo y papel filtro Whatman hasta obtener una solución sin presencia de partículas, el filtrado se colocó en un balón de vidrio, se llevó a un rotavapor a 40°C para volatilizar el etanol y se obtuvo un extracto fluido, seguidamente se llevó

a una estufa a 40°C para obtener un extracto seco. Finalmente se pesó la muestra y se guardó en un frasco de color ámbar con tapa, a una temperatura de 4°C. con desecador, hasta el momento de su utilización.

Figura 2.

Flujograma sobre la obtención del extracto de las hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago”



Fuente: Elaboración propia

3.9.3. Análisis de solubilidad.

La cantidad máxima (en gramos) de cualquier soluto que se puede disolver en una cantidad de un disolvente a una temperatura dada. Así, la solubilidad se expresa en gramos de soluto por 100 g de disolvente⁽⁷⁷⁾.

Ensayos preliminares

Prueba de solubilidad

Se usó 5 tubos de ensayo se colocó 100 mg del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* y se le agregó a cada uno 1 mL de solvente Diclorometano, acetona, acetato de etilo, éter de petróleo, agua. Se agitó y observó los resultados (tabla 2).

3.9.4. Análisis fitoquímico preliminar

a) Identificación de alcaloides

Ensayo de Dragendorf:

En un tubo de ensayo se agrega 1 mL de extracto diluido, se adiciona 1 mL de ácido clorhídrico al 1% luego 2 a 3 gotas del reactivo de Dragendorff, la presencia de opalescencia se considera (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++) con cambio de color naranja a rojo o rosado^(55,78).

b) Identificación de Fenoles y Taninos

Ensayo de Cloruro Férrico:

En un tubo de ensayo 1 mL del extracto diluido, se agrega 1 mL de etanol, luego se adiciona 0.5 mL de solución de cloruro férrico al 5 % en solución salina. El cambio de color o precipitado verde oscuro indica la presencia de fenoles y/o taninos^(55,78).

c) Identificación de Flavonoides

Ensayo de Shinoda

En un tubo de ensayo se coloca 2 mL de extracto diluido, se agrega 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y un pedacito de magnesio o zinc metálicos. El cambio de coloración rojo (flavonas), rojo a rojo vino

(flavonoles), rojo vino a magenta(flavanonas) y algunas veces azul o verde, son consideradas positivas^(50,55).

d) Identificación de Terpenos y Esteroides

Ensayo del reactivo de Lieberman – Burchard

En un tubo de ensayo 1 mL del extracto diluido se adiciona 1mL de cloroformo + 2 gotas de anhídrido acético + 2 gotas de H₂SO₄. El cambio de coloración rojiza, verde y naranja indica la presencia de terpenos y esteroides^(55,78).

3.9.5. Tratamiento Experimental

Se trabajó con 30 ratas *Rattus norvegicus* hembras cepa Sprague Dawley con peso de 160 g – 190 g, que fueron acondicionados por 7 días con ciclos alternos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad a un ambiente estándar de temperatura de 20 a 25°C, distribuidos en 6 grupos de 5 animales cada uno, recibieron agua y alimento (normo calórica y normoproteica) al octavo día se procedió a pesar y rotularlos respectivamente para iniciar el procedimiento experimental durante 10 días⁽⁷⁹⁾, donde se evaluó el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducida por paracetamol⁽⁸⁰⁾.

GRUPO 1: se administró por vía peroral 4 mL/Kg de suero fisiológico 0.9% durante los 10 días de tratamiento experimental.

GRUPO 2: se administró por vía peroral 4 mL/Kg de suero fisiológico 0.9%, 1 hora después se administró paracetamol 400 mg/Kg por un periodo de 10 días de tratamiento experimental.

GRUPO 3: se administró por vía peroral Silimarina 100 mg/Kg, 1 hora después se administró paracetamol 400 mg/Kg por un periodo de 10 días de tratamiento experimental.

GRUPO 4: se administró 100 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* por vía peroral, 1 hora después se administró

paracetamol 400 mg/Kg por un periodo de 10 días de tratamiento experimental.

GRUPO 5: se administró 300 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* por vía peroral, 1 hora después se administró paracetamol 400 mg/Kg por un periodo de 10 días de tratamiento experimental.

GRUPO 6: se administró 500 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* por vía peroral, 1 hora después se administró paracetamol 400 mg/Kg por un periodo de 10 días de tratamiento experimental.

Tabla 3. Tratamiento de los grupos experimentales^(81,82,83)

GRUPOS	TRATAMIENTO VÍA PERORAL 10 DÍAS
GRUPO 1 (blanco)	Suero fisiológico 4 mL/Kg
GRUPO 2 (control negativo)	Suero fisiológico 4 mL/Kg + paracetamol 400 mg/Kg
GRUPO 3 (Control positivo)	Silimarina 100 mg/Kg + paracetamol 400 mg/Kg
GRUPO 4 (experimental)	Extracto hidroalcohólico 100 mg/Kg + paracetamol 400 mg/Kg
GRUPO 5 (experimental)	Extracto hidroalcohólico 300 mg/Kg + paracetamol 400 mg/Kg
GRUPO 6 (experimental)	Extracto hidroalcohólico 500 mg/Kg + paracetamol 400 mg/Kg

Al finalizar el experimento se obtuvo 5 mL de sangre arterial por punción cardiaca para el control de análisis de enzimas hepáticas (TGO y

TGP) bilirrubinas totales y fraccionadas, proteínas totales y fraccionadas. Posteriormente los animales fueron sacrificados por el método de degollamiento y se extrajo los hígados intactos para el análisis histopatológico.

3.10. Componente Ético de la Investigación

Para asegurar el uso y cuidado de los animales de experimentación utilizados durante este trabajo, estuvo conforme al artículo 19 del Capítulo V “Tenencia, Protección y Manejo De Animales” de la ley N°30407 Ley de protección y Bienestar Animal (Perú ley N°30407)⁽⁸⁴⁾.

Las técnicas empleadas consideraron minimizar los daños y sufrimiento que se infligen a los animales de experimentación (ratas) tanto en la administración de los medicamentos como en el proceso utilizado para su sacrificio previo a la extracción de sangre para los análisis bioquímicos, y la extracción del hígado para estudio posteriores, para ello se consideró el principio de las tres R (reducir, reemplazar y refinar) descrito por Pardo Caballos A.(2005)⁽⁸⁵⁾.

3.11. Procedimiento y Análisis de Datos.

Los datos fueron ordenados para luego ser analizado por grupos, comparándose el grupo control negativo (GRUPO 2) con el grupo control positivo y los grupos experimentales, se utilizó medidas de tendencia central, y desviación estándar.

Se utilizo la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de promedios entre los grupos tratamiento y experimental.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados de la marcha de solubilidad

En la tabla 2. Se observa que el extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* es abundantemente soluble, en los solventes orgánicos de diclorometano, acetona y acetato de etilo, sin embargo, es moderadamente soluble en éter de petróleo y agua.

Tabla 4. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia*.

REACTIVO	RESULTADO
Diclorometano	+++
Acetona	+++
Acetato de etilo	+++
Éter de petróleo	++
Agua	++

Leyenda:

Abundante (+++)

Moderado (++)

Presencia (+)

Ausencia (-)

4.2. Resultados de la marcha fitoquímica

Tabla 5. En la marcha fitoquímica realizada se observó de forma cualitativa los siguientes metabolitos secundarios; taninos, alcaloides, flavonoides, terpenos y esteroides. En presencia abundante resaltan los flavonoides, compuestos fenólicos, terpenos y esteroides, en presencia moderada; taninos y alcaloides. Los cuales serían los responsables del efecto hepatoprotector.

Tabla 5. Metabolitos secundarios en el extracto hidroalcohólico de hoja de *Munnozia hastifolia*.

Reactivo	Grupo funcional	Coloración	Resultado
Solución gelatina	Taninos	Precipitado rojo	++
FeCl ₃	Compuestos fenólicos	Purpura	+++
Shinoda (virutas de magnesio y unas gotas de HCL concentrado)	Flavonoides	Naranja, rojo	+++
Dragendorf (tetrayodo de bismuto)	Alcaloides	Precipitado naranja	++
Mayer (yoduro de mercurio y potasio)	Alcaloides	Precipitado blanco	+
Libbermann – Burchard (ácido acético + cloroformo + H ₂ SO ₄)	Terpenos y esteroides	Azul, rojo, verde, naranja	+++

Leyenda:

Abundante (+++)

Moderado (++)

Presencia (+)

Ausencia (-)

4.3. Resultados de los parámetros bioquímicos

En la tabla 6 se detalla los valores de concentración del perfil hepático de todos los grupos. Grupo blanco (G1) nos muestra valores normales de transaminasas glutámico oxalacético (TGO), transaminasa glutámico pirúvico (TGP), bilirrubinas totales (BT). Grupo control negativo (G2) en comparación al G1 nos muestra un aumento significativo de TGP, esto nos indica una lesión o daño celular del hígado causado por sobredosis de paracetamol^(37,5). Grupo control positivo (G3) los valores de TGO, TGP y BT se encuentran ligeramente elevados sin embargo se encuentran dentro de los valores normales⁽⁸⁶⁾. Grupo experimental 100mg/Kg (G4) los valores son similares a los del G1, Grupo experimental 300mg/Kg y 500mg/Kg (G5 y G6) los resultados también se muestran dentro de los valores normales.

Tabla 6. Perfil hepático de las ratas hembras Sprague Dawley

	TGO/AST (UI/L) 79.5 – 248.1		TGP/ALT (UI/L) 20.2 – 69.8		BT (mg/dL) 0.005 – 0.19		PT(g/dL) 6.11 – 17.49	
G1	191.40	±65.68	43.00	±8.24	0.21	±0.07	5.22	±0.21
G2	193.00	±63.73	80.20	±1.34	0.39	±0.23	4.82	±0.46
G3	225.40	±100.40	67.20	±10.94	0.21	±0.05	4.44	±0.44
G4	195.80	±69.22	48.40	±6.30	0.24	±0.04	5.04	±0.08
G5	156.00	±59.17	57.20	±17.72	0.26	±0.01	4.76	±0.35
G6	166.20	±72.40	50.80	±10.06	0.26	±0.08	4.88	±0.17

TGP (transaminasa glutámico pirúvico), TGO (transaminasa glutámico oxalacética), BT (bilirubinas totales), PT (proteínas totales)

De acuerdo con tabla 7. Los valores de significancia obtenidos (p-valor mayor que 0.05), los valores promedios de TGO, TGP, BT y PT son homogéneos entre los grupos extracto 100mg/Kg (G4), extracto 300mg/Kg (G5), extracto 500mg/Kg (G6) en relación con el grupo control positivo (G3) y se mantienen dentro de los valores normales de referencia.

Tabla 7. Comparación del perfil hepático entre Silimarina con el extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a diferentes concentraciones

		Diferencia entre los promedios TGO	p- valor	Diferencia entre los promedios TGP	p- valor	Diferencia entre los promedios BT	p- valor	Diferencia entre los promedios PT	p- valor
SILIMARINA (G3)	G4	29.600	0.987	18.800	0.131	-0.030	0.998	-0.600	0.069
	G5	69.400	0.666	10.000	0.730	-0.056	0.963	-0.320	0.626
	G6	59.200	0.792	16.400	0.238	-0.050	0.977	-0.440	0.294

- Grupo control positivo (G3), extracto 100mg/Kg (G4), extracto 300mg/Kg (G5), extracto 500mg/Kg (G6)
- TGP (transaminasa glutámico pirúvico), TGO (transaminasa glutámico oxalacética), BT (bilirubinas totales), PT (proteínas totales)
- Donde TGP la diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

En la tabla 8 se puede observar, de acuerdo con los valores de significancia, la formación de 3 subconjuntos homogéneos. Si comparamos el subconjunto 1 y el subconjunto 2 nos muestra resultados con efectos similares. El extracto de 100mg(G4) se aproxima al resultado del grupo blanco(G1), esto nos indica que el grupo del extracto de 100mg muestra una dosis efectiva hepatoprotectora frente al daño o lesión inducido por paracetamol en las ratas Sprague Dawley.

Al comparar el subconjunto 2 con el subconjunto 3, se puede observar la relación con el grupo de control positivo (G3), este resultado se aproxima al resultado del grupo control negativo (G2).

Tabla 8. Determinación de efectividad del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia*.

HSD de Tukey ^a				
Grupos	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
G. Blanco (G1)	5	43,000		
Extracto 100 (G4)	5	48,400	48,400	
Extracto 500 (G6)	5	50,800	50,800	
Extracto 300 (G5)	5	57,200	57,200	
G. control positivo (G3)	5		67,200	67,200
G. control negativo (G2)	5			80,200
Sig.		0,382	0,131	0,477

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5.000.

TGP = la diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

4.4. Observación macroscópica de los hígados de ratas hembras Sprague Dawley

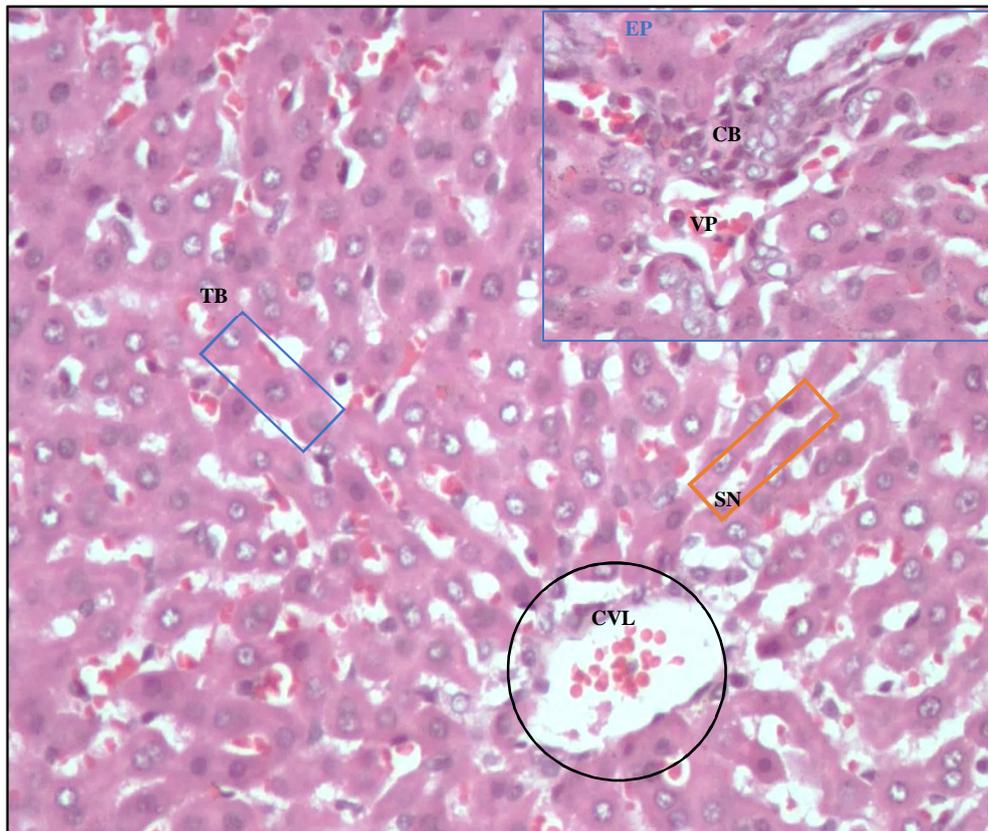
En la tabla 7 se muestra el análisis macroscópico de los hígados extraídos de las ratas, donde se detalla el color y el aspecto del hígado por grupos.

Tabla 9. Análisis macroscópico de los hígados

COLOR Y ASPECTO DE LOS HÍGADOS	
GRUPOS	COLOR/ASPECTO
GRUPO I (Grupo blanco)	rojo vino, aspecto liso y sin lesiones aparentes
GRUPO II (control negativo)	color rojo pálido con áreas moteadas y azul violeta
GRUPO III (control positivo)	color rojo pálido
GRUPO IV (extracto 100 mg/Kg)	color rojo, aspecto liso y sin lesiones aparentes
GRUPO V (extracto 300 mg/Kg)	rojo vino, aspecto liso y sin lesiones aparentes
GRUPO VI (extracto 500 mg/Kg)	rojo oscuro, sin áreas moteadas y sin lesiones aparente

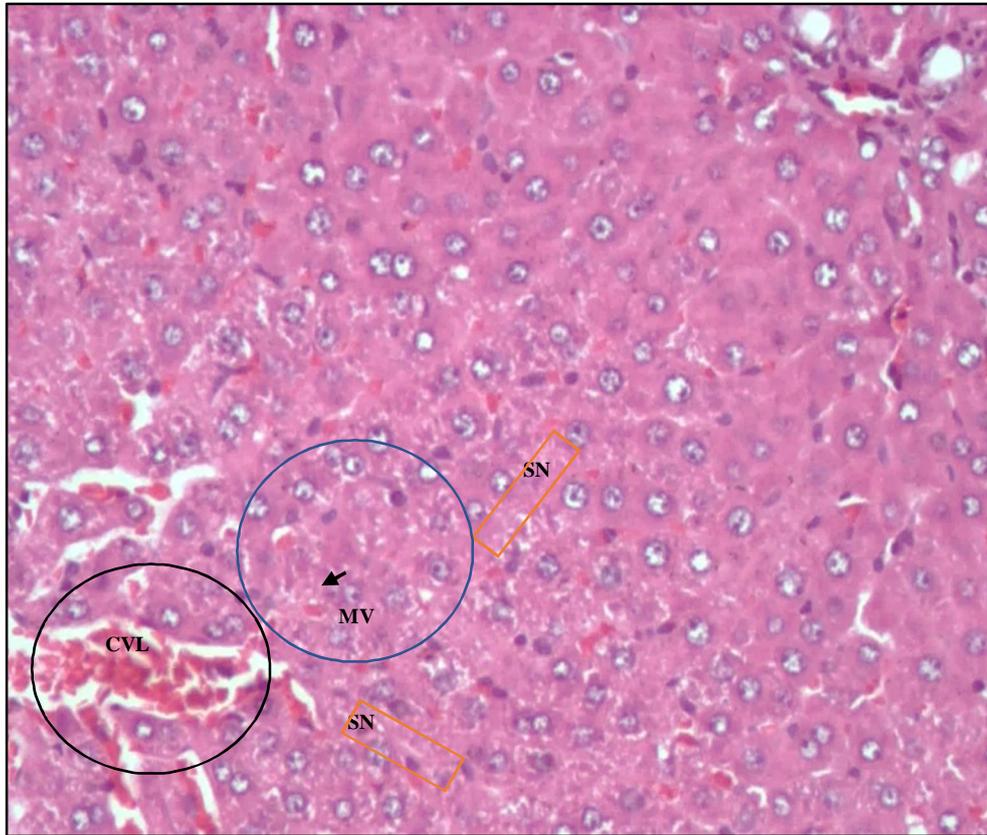
4.5. Resultados del estudio anatomopatológico

Figura 3. Imagen del Grupo Blanco(G1); Microfotografía a 400X del corte histológico del hígado de ratas hembras *Sprague Dawley* que recibieron Suero Fisiológico 0.9% 4mL/Kg.



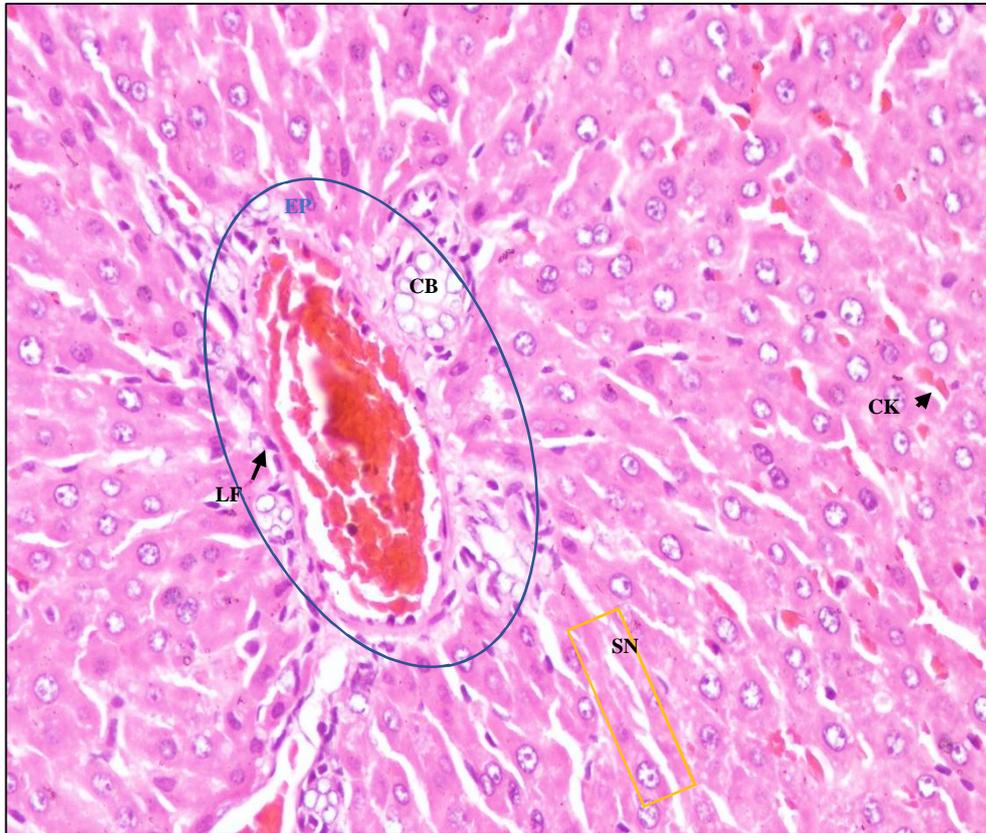
En la figura 3. Se observa tejido hepático normal, las trabéculas (TB) de hepatocitos están formadas por una o dos células, las sinusoides (SN) permanecen conservados entre las trabéculas, las células de Kupffer (forman las paredes de las sinusoides) no muestran un contenido, las venas centrolobulillares (CVL) se encuentran permeables y los espacios porta (EP) muestran a sus componentes (vena porta (VP) y un conducto biliar(VP)), dentro de límites normales.

Figura 4. Imagen del Grupo Control negativo (G2); Microfotografía a 400X del corte histológico del hígado de las ratas hembras *Sprague Dawley* que recibieron paracetamol 400 mg/Kg para inducir al daño hepático.



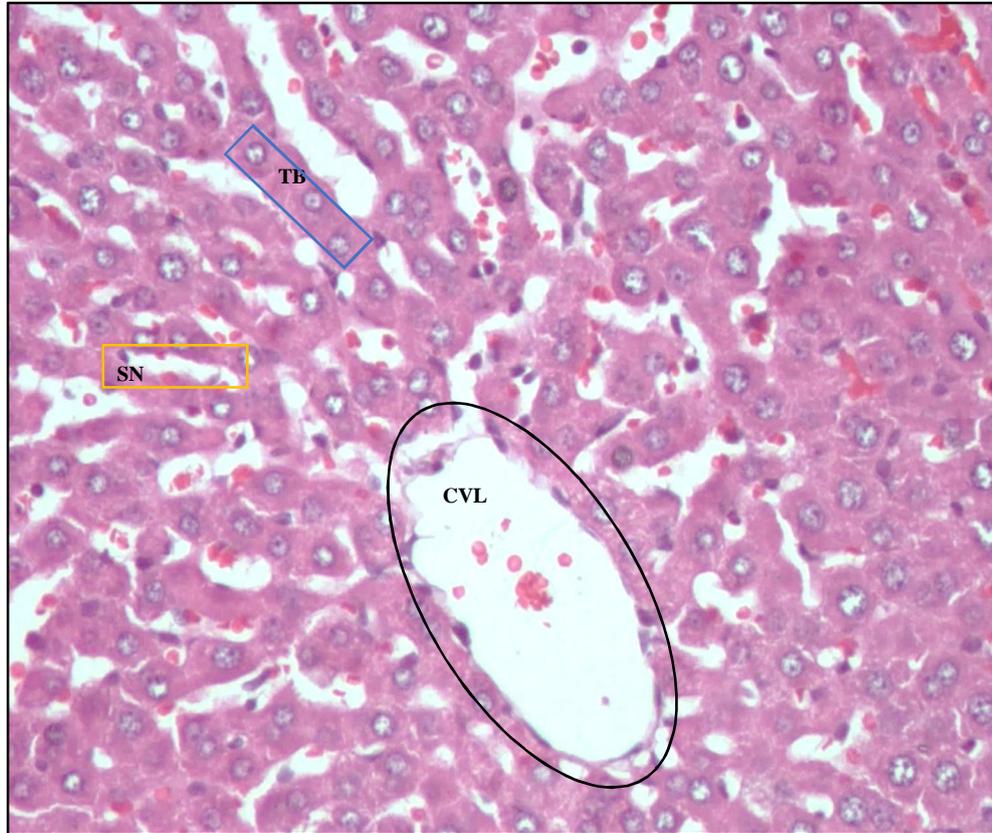
En la figura 4. Se muestra los hepatocitos, las trabéculas a nivel de la zona 3 acino portal muestran una leve micro vacuolización (MV) (formación de pequeñas vacuolas dentro del hepatocito, que lo hace ver de color más claro) en el citoplasma, también se observa una disminución de la luz de los sinusoides (SN). (Esto hace ver como que las trabéculas están más cercanas entre sí y los sinusoides, como cerrados). las venas centrolobulillares (CVL) se encuentra congestionada.

Figura 5. Imagen del Grupo positivo (G3); Microfotografías a 400X, corte histológico del hígado de las ratas hembras *Sprague Dawley* que recibieron Silimarina 100mg/Kg.



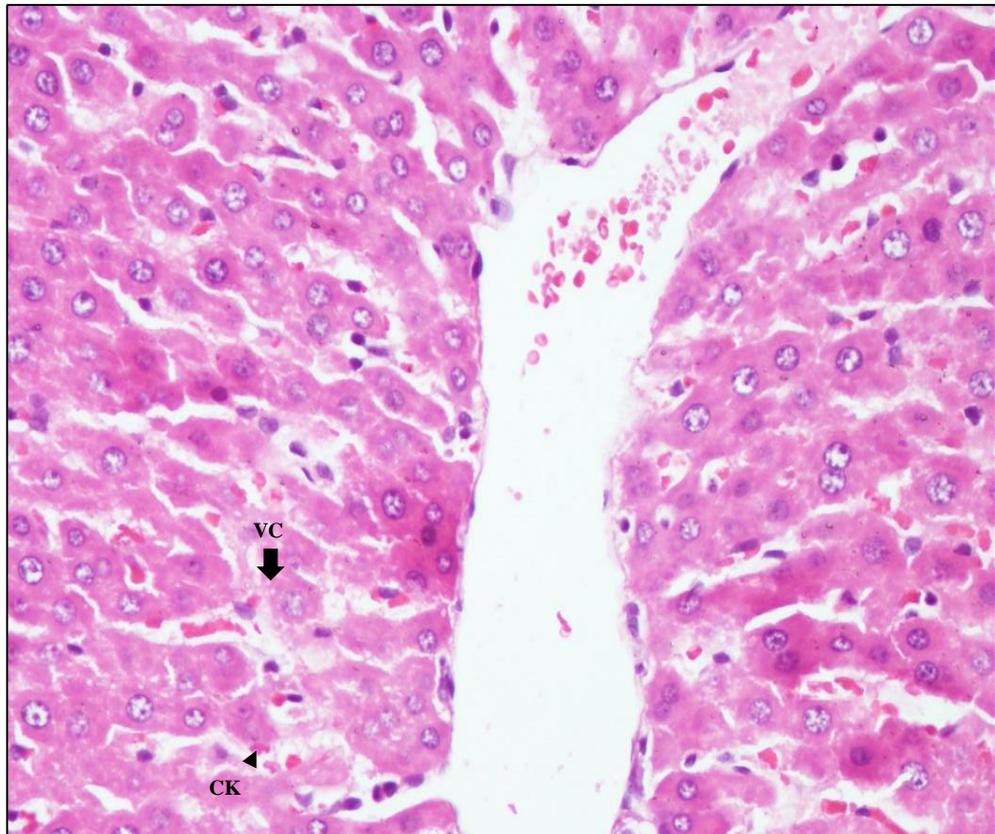
En la figura 5. La imagen histológica es básicamente normal, excepto a nivel periportal (EP), con un leve infiltrado linfocitario (LF) y aumento de la cantidad de conductos biliares (CB). También, leve aumento de células de Kupffer (CK) y leve dilatación sinusoidal (SN).

Figura 6. Imagen del Grupo (G4) tratado con Extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a concentración de 100mg/Kg; Microfotografías a 400X, corte histológico del hígado de las ratas hembras *Sprague Dawley*.



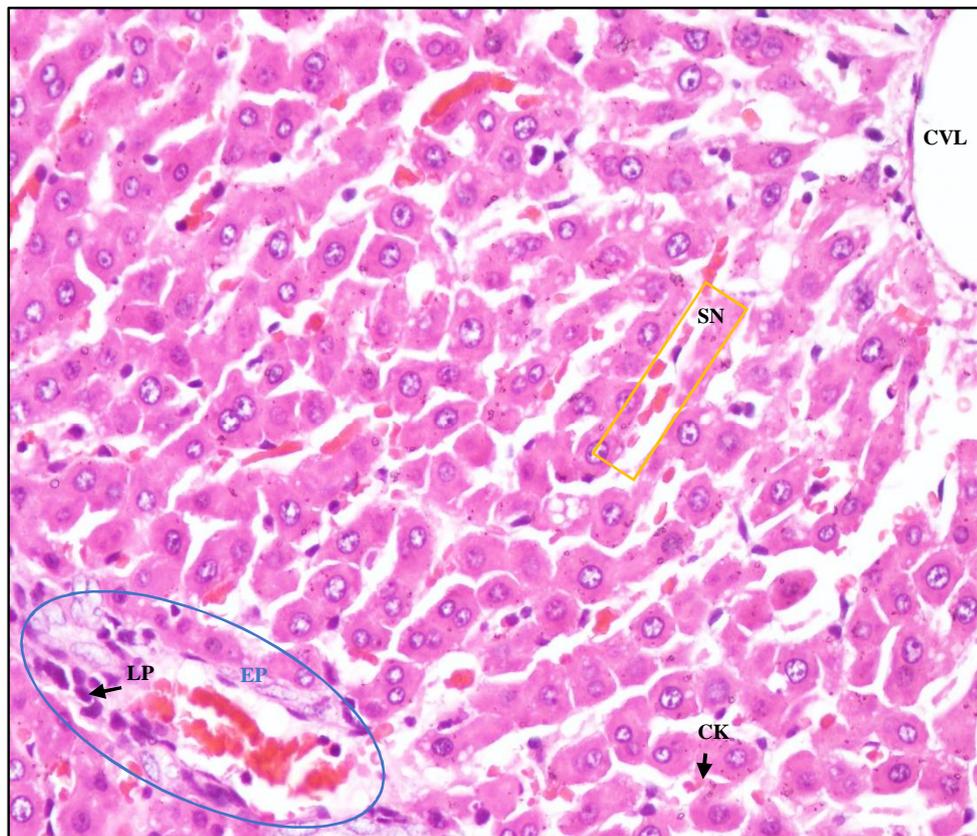
En la figura 6. Se observa que los sinusoides (SN) permanecen conservados entre las trabéculas (TB), las células de Kupffer (forman las paredes de los sinusoides) no muestran un contenido, las venas centrolobulillares (CVL) se encuentran permeables.

Figura 7. Imagen del Grupo (G5) tratado con Extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a concentración de 300mg/Kg; Microfotografías a 400X, corte histológico del hígado de las ratas hembras *Sprague Dawley*.



En la figura 7. Se observa que no hay congestión, mínima dilatación, ocasional núcleo picnóticos (NP), las vacuolas son escasas (VC), leve presencia de células de Kupffer (forman las paredes de las sinusoides).

Figura 8. Imagen del Grupo (G6) tratado con Extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a concentración de 500mg/Kg; Microfotografías a 400X, corte histológico del hígado de las ratas *Sprague Dawley*.



Esta figura 8 se observa la imagen similar a la Figura 7, el infiltrado linfocitario periportal (LP), se observa sólo en algunas zonas, y sólo se observa una leve dilatación de las sinusoides (SN), a predominio de la zona centrolobulillar (CVL). Permanecen escasas células de Kupffer (CK), no hay congestión en la zona centrolobulillar (CVL), la dilatación es leve, los núcleos y citoplasmas son normales.

4.5.1. Prueba de hipótesis

Según los resultados obtenidos se interpreta de acuerdo con todas las hipótesis formuladas.

Hipótesis general

H0: El extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* no presenta efecto hepatoprotector.

H1: El extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* presenta efecto hepatoprotector.

Confirmando la hipótesis general, los resultados muestran la presencia de efecto hepatoprotector, corroborando la hipótesis alternativa.

Hipótesis específica 1

H0: El extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* no tiene metabolitos secundarios (taninos, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, glucósidos, terpenos y esteroides).

H1: El extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* se encontró presencia de metabolitos secundarios (taninos, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, terpenos y esteroides).

En la marcha fitoquímica (tabla 5) se detalla los metabolitos secundarios presentes, de esta manera se confirma la hipótesis alternativa.

Hipótesis específica 2

H0: El extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a dosis de 500 mg/Kg administrado por vía peroral en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley no tiene mayor protección hepática en comparación con Silimarina.

H1: El extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* a dosis de 500 mg/Kg administrado por vía peroral en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley tiene mayor protección hepática en comparación con Silimarina.

En los resultados tabla 7 se demuestra que la concentración de 500mg/Kg de extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* presenta mayor protección hepática en comparación con Silimarina 100mg/Kg, a pesar de ello esta diferencia no es significativa.

Hipótesis específica 3

H0: La dosis efectiva hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* administrado por vía peroral en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley no es de 100 mg/Kg frente a la intoxicación por paracetamol.

H1: La dosis efectiva hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* administrado por vía peroral en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley es de 100 mg/Kg frente a la intoxicación por paracetamol.

Los resultados expresados en la tabla 8, demuestra que la dosis efectiva hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* es de 100mg/Kg.

5. DISCUSIÓN

En estos últimos tiempos el uso de la medicina tradicional en el Perú se ha incrementado, a la par de ello muchos investigadores resaltan sus propiedades farmacológicas de diferentes plantas medicinales; la población que más consume plantas medicinales para sus diferentes malestares y achaques, son los que habitan en los campos alejados de un centro de salud u hospital⁽⁸⁷⁾. *Munnozia hastifolia* crece en la selva central del departamento de Junín en forma silvestre, los pobladores lo consumen de una forma habitual para tratamientos de ulcera gástrica, como cicatrizante, antiinflamatorio de los riñones y otros.

El resultado de la tabla 5 coinciden con los estudios realizados por Torres *et al.*⁽¹⁾, Pongo y Herrera⁽²⁾, quienes demuestran en su estudio fitoquímico la presencia de los metabolitos secundarios; taninos, flavonoides, triterpenos y/o esteroides, alcaloides, leucoantocianidinas y catequinas. Se sabe que la mayoría de los flavonoides son poderosos antioxidantes y poseen actividad antiinflamatoria, por ello serían los posibles responsables del efecto hepatoprotector.

En este estudio se administró paracetamol 400mg/Kg para inducir el daño hepático en ratas hembras *Sprague Dawley* durante 10 días, los resultados se pueden observar en la tabla 6. Donde se resalta que el grupo control negativo (G2) que solo recibió paracetamol durante los 10 días, muestran niveles altos de transaminasa glutámico pirúvica (ALT o TGP), lo que demuestra que este fármaco causó efecto tóxico sobre el parénquima hepático, provocando el daño en la membrana plasmática hepatocelular, ocasionando la liberación de la enzima TGP del citosol al torrente sanguíneo⁽⁵⁾. Esta información se corrobora con el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén, estudio realizado por Gibson *et al.*⁽⁸⁰⁾.

En la tabla 6 el grupo del extracto 100mg/Kg (G4), nos muestra una media donde los valores bioquímicos se encuentran dentro de los valores normales, se asemeja a los resultados del grupo blanco (G1), de esta manera se entiende que los metabolitos presentes en el extracto de hojas de *Munnozia hastifolia* a concentración de 100mg/Kg protege el hígado frente a un daño inducido por paracetamol de 400mg/Kg. Sin embargo en el estudio realizado por Mohammadian *et al.* muestra

un buen resultado a 50mg/Kg de extracto hidroalcohólico *Artemisia absinthium L.* (ajenjo) al obtener valores menores de TGP con una significancia de (P=0.046)⁽²⁴⁾.

Al evaluar diferentes marcadores bioquímicos en la tabla 7, de acuerdo con los valores de significancia de TGO Y TGP del Grupo G3 (control positivo) se encuentran dentro de los valores normales, por lo tanto, se asume que tiene protección frente al daño hepático inducido por paracetamol. Sin embargo, el resultado obtenido del Grupo G3 (control positivo) en comparación con los grupos experimentales 100mg, 300mg y 500mg se encuentra elevado ubicándose al límite del rango de valores normales del grupo blanco (G1). por ello, el Grupo G3 presenta una baja protección frente al daño hepático inducido por paracetamol. Este resultado se podría relacionar a la concentración de dosis del paracetamol 400mg/Kg, ya que en el estudio realizado por De la Cruz *et al.* Su grupo patrón (Silimarina 100mg + paracetamol de 200mg) evidenció una notable disminución de TGP, la cual ellos corroboran con su resultado inicial⁽²⁷⁾.

Asimismo, de acuerdo con los valores de TGO Y TGP, los grupos experimentales 100mg, 300mg y 500mg muestran resultados de valores normales y con gran similitud al grupo blanco (G1). la cual, tiene protección frente al daño hepático inducido por paracetamol, estaría directamente relacionado a los metabolitos secundarios con actividad antioxidante (flavonoides, taninos, triterpenos, alcaloides y compuestos fenólicos)⁽¹⁾ que los compone el extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia*.

Mediante el análisis en la tabla 8, se muestran resultados que el extracto de 100mg/Kg(G4) se aproxima al resultado del grupo blanco(G1), la cual indica que a partir de 100mg/Kg de concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Munnozia hastifolia* presenta protección frente al daño hepático inducido por paracetamol. Mohammadian *et al.* En su estudio demuestra que el extracto hidroalcohólico de *Artemisia absinthium L.* a concentración de 100mg/Kg no muestra una diferencia significativa (P=0.05) en relación con los resultados obtenidos, siendo la concentración más alta que ellos utilizaron para su estudio⁽²⁴⁾.

En el estudio anatomo patológico figura 4, el grupo tratado con paracetamol 400mg/Kg (G2) nos muestra a los hepatocitos, las trabéculas a nivel de la zona 3

acino portal con una leve micro vacuolización (MV) en el citoplasma causados por un estado de hipoxia o toxicidad, esto se relaciona por una sobre dosis de paracetamol, también se observa una disminución de la luz de los sinusoides hepáticos⁽⁶⁾, de tal manera que existe relación con los resultados obtenidos del perfil bioquímico, resaltando el incremento de la enzima TGP. Bukhsh *et al.* en su estudio hepatocurativo su grupo control simulado, muestra resultados del estudio anatómopatológico donde se detalla presencia de necrosis de hepatocitos, presencia de vacuolas y fibrosis hepática, la cual guarda relación con su resultado bioquímico⁽²³⁾.

El Grupo G3 (control positivo) se observa un infiltrado linfocitario en los espacios porta, vacuolas en inicio de pérdida del orden de las trabéculas (TB). La cual representa una baja protección frente al daño hepático inducido por paracetamol en comparación con el grupo blanco (G1), por otro lado el grupo tratado con extracto de 100mg/Kg (G4); los sinusoides permanecen conservados entre las trabéculas, las células de Kupffer no muestran un contenido, las venas centrolobulillares (CV) se encuentran permeables, de manera que si se observa reducción del daño hepático al igual que el Grupo extracto 300mg/Kg y 500mg/Kg (G5)(G6); presentan mínima dilatación, no hay vacuolas, leve presencia de células de Kupffer, sin embargo se desconoce el mecanismo específico por el cual el extracto hidroalcohólico de *Munnozia hastifolia* presenta protección contra el daño hepático; este efecto estaría directamente relacionado a los metabolitos secundarios que lo componen.

Cabe recalcar que estos resultados guardan relación con los estudios bioquímico, por lo tanto, se afirma que el extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* si presenta efecto hepatoprotector frente al daño hepático inducido por paracetamol de 400 mg/Kg.

6. CONCLUSIONES

1. De acuerdo con el estudio experimental realizado se identificó los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia*, los cuales son; taninos, flavonoides, compuestos fenólicos, terpenos y esteroides.
2. A concentración de 100mg/Kg, 300 mg/Kg y 500 mg/Kg de extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol 400mg/Kg, se demostró el efecto hepatoprotector en comparación con Silimarina (grupo G3). Sin embargo; el Grupo control positivo (G3) presenta una baja protección frente al daño hepático inducido por paracetamol 400mg/Kg, esto se corrobora con los resultados bioquímicos e histopatológicos.
3. La dosis efectiva hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* en *Rattus norvegicus* Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol 400mg/Kg, es de 100mg/Kg en comparación con Silimarina (G3), debido a que los resultados de la enzima Transaminasa Glutámico Pirúvico (TGP) se asemeja al grupo blanco (G1), resultado relevante para poder afirmar sobre la dosis efectiva hepatoprotectora.

7. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda continuar con el estudio, para poder determinar objetivamente si la presencia de flavonoides son los responsables del efecto hepatoprotector de hojas de *Munnozia hastifolia*.
2. Se propone un estudio cuantitativo sobre los metabolitos secundarios presentes en la hoja de *Munnozia hastifolia*.
3. De acuerdo con los resultados obtenidos del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia*, se recomienda hacer estudios *in vivo* para garantizar la seguridad y eficacia del uso de la planta medicinal.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres Veliz E, Pongo Alcalá E, Soto Cárdenas A, Ramos Gmarra R, Palomina Jhong J, De la Cruz Fernández J. VI Congreso Latinoamericano de plantas medicinales del 15 al 17 de agosto de 2018, Trujillo - Perú [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 20]. Available from: <http://solaplamed.org/wp-content/uploads/2019/01/MPC-1-1-4-2018-23-39.pdf>
2. Pongo E, Herrera RK. Control de calidad y eficacia tópica de los ungüentos obtenidos de las fracciones de *Munnozia hostifolia* en la curación de quemaduras de tercer grado en ratas Holtzman [Internet]. Universidad Nacional “San Luis Gonzaga” de Ica; 2015. Available from: <http://repositorio.unica.edu.pe/handle/UNICA/2264>
3. Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por Fármacos [Internet]. Unidad de. Vol. 3, Revista Clínica de Medicina de Familia. España: Sociedad Castellano-Manchega de Medicina de Familia y Comunitaria; 2005 [cited 2019 Aug 19]. 177–191 p. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006
4. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Clinical and epidemiological profile of cirrhosis in the liver unit at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(3):238–45.
5. Fernández Barrantes C. Hepatotoxicidad por medicamentos. *Rev Clínica Hosp San Juan Dios* [Internet]. 2015;5(2). Available from: Hepatotoxicidad por medicamentos Introducción
6. Vargas Castro MP. Intoxicación por acetaminofén en adultos. *Med Leg Costa Rica*. 2016;33(1):103–9.
7. Cano P. A, Cifuentes P. L, Amariles P. Structured literature review of hepatic toxicity caused by medicines. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2017;32(4):337–48. Available from: <https://doi.org/10.22516/25007440.177>
8. Pimpin L, Cortez Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify

- prevention policies. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Aug 20];69(3):718–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818320579>
9. Moreira V, Garrido E. Paracetamol e hígado. *Rev Española enfermedades Dig* Copyr © 2011 Arán Ediciones, S L [Internet]. 2011;103:2011. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v103n5/informacionpaciente.pdf>
 10. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-P, Bernuau J, Bissoli F, Horsmans Y, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Sep 14];80(3):599–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017643>
 11. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-P, Lignot S, Lassalle R, Jové J, et al. Transplantation for Acute Liver Failure in Patients Exposed to NSAIDs or Paracetamol (Acetaminophen). *Drug Saf* [Internet]. 2013 Feb 17 [cited 2019 Sep 14];36(2):135–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325533>
 12. Zubiaur O, Salazar J, Azkunaga B, Mintegi S. Ingesta de psicofármacos: causa más frecuente de intoxicaciones pediátricas no intencionadas en España. *An Pediatría* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Sep 14];83(4):244–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403314005700>
 13. Álvarez González J. Los medicamentos más vendidos en España y la conducción de vehículos. *DibaCat* [Internet]. 2016;2. Available from: <https://www.diba.cat/documents/467843/100291869/Medicamentos+y+conduccion.pdf/f7ab6163-0b9d-4fe1-9f71-68ed8ea5220c>
 14. Barbier-Torres L, Iruzubieta P, Fernández-Ramos D, Delgado TC, Taibo D, Guitiérrez-de-Juan V, et al. The mitochondrial negative regulator MCJ is a therapeutic target for acetaminophen-induced liver injury. *Nat Commun* [Internet]. 2017 Dec 12 [cited 2019 Sep 14];8(1):2068. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29233977>
 15. González Clavo T. Intoxicación Aguda por Sobredosis de Paracetamol. *Univ Cantab - España* [Internet]. 2017;31. Available from:

- <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14092/GonzalezCalvoT.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
16. Rubin JB, Hameed B, Gottfried M, Lee WM, Sarkar M, Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced Acute Liver Failure Is More Common and More Severe in Women. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Sep 14];16(6):936–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199145>
 17. Osorio Calixto L, Patiño Trinidad T, Tagle Arróspide M, Huayanay Falconi L. Percepciones, Conocimientos y Actitudes sobre Enfermedad Hepática en Adultos Sanos que acuden a Instituciones de Salud de Estrato A, B y C. *Rev Gastroenterol* [Internet]. 2010 [cited 2019 Sep 18];30–2:126–32. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v30n2/a04v30n2>
 18. Santiváñez Acosta R, Cabrera Meléndez J. Catálogo florístico de plantas medicinales peruanas [Internet]. Lima - Perú; 2013 [cited 2019 Feb 18]. Available from: https://bvs.ins.gob.pe/insprint/CENSI/catalogo_floristico_plantas_medicinales.pdf
 19. Base de datos plantas medicinales 2010. In: Instituto de Investigación de la Amazonia Peruana [Internet]. 2010. p. 1–72. Available from: http://www.iiap.org.pe/Archivos/Publicaciones/Publicacion_1586.pdf
 20. Thonda Vss S, Shivalinge GK. Hepatotoxicity Mechanisms and its Biomarkers. *Dep Pharmacol PES Coll Pharmacy, Bangalore, Karnataka, India* [Internet]. 2012;1(2):675–82. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/cf58/c439eadc52cdbe4bcb166f0b43de48709a79.pdf>
 21. Alvarez Avalos A, Robaina Y, Sánchez E, Cuevas Guerrero M. Efecto antiulceroso de una solución viscosa oral a partir de un extracto de *bidens pilos* L. (romerillo) en ratas. *Rev Cuba Plantas Med.* 1996;1(1):25–9.
 22. Ma Q, Wang L-H, Jiang J-G. Hepatoprotective effect of flavonoids from *Cirsium japonicum* DC on hepatotoxicity in comparison with silymarin. *Food Funct* [Internet]. 2016 May 18 [cited 2019 Aug 22];7(5):2179–84. Available from:

<http://xlink.rsc.org/?DOI=C6FO00068A>

23. Bukhsh E, Akber Malik S, Saeed Ahmad S, Erum S. Hepatoprotective and hepatocurative properties of alcoholic extract of *Carthamus oxyacantha* seeds. *African J Plant Sci* [Internet]. 2014;8(1):34–41. Available from: https://www.researchgate.net/publication/270449226_Hepatoprotective_and_hepatocurative_properties_of_alcoholic_extract_of_Carthamus_oxyacantha_seeds
24. Mohammadian A, Moradkhani S, Ataei S, Shayesteh TH, Sedaghat M, Kheiripour N, et al. Antioxidative and hepatoprotective effects of hydroalcoholic extract of *Artemisia absinthium* L. in rat. *J HerbMed Pharmacol* [Internet]. 2016;5(1):29–32. Available from: https://www.researchgate.net/publication/318865668_Antioxidative_and_hepatoprotective_effects_of_hydroalcoholic_extract_of_Artemisia_absinthium_L_in_rat
25. Favari L, Arce Diaz C, Ortiz Martinez J, Pablo Perez S, Soto C, Melendez Camargo ME. Efectos hepatoprotector y antioxidante de *Taraxacum officinale* en el daño hepático agudo inducido por el tetracloruro de carbono en la rata. *Rev Mex Ciencias Farm* [Internet]. 2013;44(4):53–61. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952013000400007
26. Jácome Vargas HR. “Efecto del extracto de diente de león (*Taraxacum officinale*), sobre el comportamiento productivo y enzimas hepáticas séricas en pollos de engorde” [Internet]. Universidad Técnica de Ambato; 2017. Available from: http://repo.uta.edu.ec/bitstream/123456789/26208/1/Tesis_89_Medicina_Veterinaria_y_Zootecnia_-CD_499.pdf
27. De la Cruz Aguilar G, Jaico Cruz M. Efecto de decocto de *Bacharis genistelloides* “carqueja” sobre hepatotoxicidad en *Rattus norvegicus* var. *albinus*. Vol. Tesis II. Universidad Nacional de Trujillo; 2018.
28. Machaca Calcina R, Quispe Cjuno A. Evaluación del efecto hepatoprotector del zumo de *Smallanthus sonchifolius* (Yacón), en ratas albinas wistar con intoxicación hepática inducida por paracetamol [Internet]. Universidad Nacional del Altiplano; 2016. Available from: http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/3341/Machaca_Calcina_R

uth_Noemi__Quispe_Cjuno_Agustina.pdf?sequence=1

29. Arnao Salas I, Suárez Cunza S, Trabucco Ricaldi J, Cisneros Chinchay R, Elena Rodrigo M. Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Smallanthus sonchifolius* (yacón) en un modelo de intoxicación con acetaminofén [Internet]. Vol. 73, Anales de la Facultad de Medicina. Facultad de Medicina San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012 [cited 2019 Sep 19]. 239–244 p. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832012000300012&lng=en&tlng=en
30. Segarra E. fisiología de los aparatos y sistemas [Internet]. [cited 2019 Sep 4]. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=4wWXYal1ubAC&pg=PA98&dq=anatomia+y+fisiologia+del+higado&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiK47nK3bfkAhVsqliKHUGBBzkQ6AEINjAC#v=onepage&q=anatomia+y+fisiologia+del+higado&f=false>
31. Rosas C C, Vásquez P B, del Sol M. Descripción Histológica e Histoquímica del Hígado de Cobayo (*Cavia porcellus*). *Int J Morphol* [Internet]. 2010;28(1):151–6. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v28n1/art21.pdf>
32. Ozougwu JC. Physiology of the liver. *Int J Res Pharm Biosci* [Internet]. 2017;4(8):13–24. Available from: https://www.researchgate.net/publication/320452275_Physiology_of_the_liver
33. Roldán Reyes E. Introducción a la toxicología [Internet]. Universida. México: UNAM, FES Zaragoza, Agosto de 2016; 2016 [cited 2019 Sep 6]. Available from: <https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/publicaciones/libros/cbiologicas/libros/Toxico-ago18.pdf>
34. Biotransformación [Internet]. [cited 2019 Sep 6]. Available from: <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/tysa/images/libros/FTBiotransformacion.pdf>
35. Orellana B M, Guajardo T V. Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Rev Méd Chile* 2004 [Internet]. 2004 [cited 2019 Sep 6];132. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v132n1/art14.pdf>
36. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and

- monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* [Internet]. 2000 Dec [cited 2019 Oct 2];46(12):2027–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106349>
37. Fernández Daza E, Fernández Juan E, Moreno Mejía I, Moreno Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Med y Lab* [Internet]. 2008;14(11–12):533–46. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl0811-12c.pdf>
 38. Gopal D V., Rosen HR. Abnormal findings on liver function tests. *Postgrad Med* [Internet]. 2000 Jan 30 [cited 2019 Oct 2];107(2):100–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10689411>
 39. Krishna M. Anatomía microscópica del hígado. *Clin Liver Dis*. 2013;2(S5):109–12.
 40. Suriawinata AA, Thung SN. Liver pathology: an atlas and concise guide [Internet]. Demos Medical; 2011 [cited 2020 Mar 11]. 260 p. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=Pk7YvRt8xz0C&pg=PA253&lpg=PA253&dq=Suriawinata+AA,+Thung+SN.+Liver.+In:+Mills+SE,+ed.+Histology+for+Pathologists.&source=bl&ots=W6vdMTOTtb&sig=ACfU3U18K-6lZ1Nu5cE408gge6xDmbsByA&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjh5P2MhJPoAhVgH7kG>
 41. Mancipe MD LC, Fernández A. MD DC, Fernández A. MD DG. Intoxicación por acetaminofén. *Revista* [Internet]. 2010 [cited 2019 Sep 4];18(2):221–7. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/910/91020446008.pdf>
 42. Fichas Técnicas. Ministerio de Sanidad, Política e igualdad Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2017 [cited 2019 Sep 4]; Available from: <https://www.normon.es/files/ES-Paracetamol-7055e24e5e0fe8b1476ceefe26f8202d.pdf>
 43. Silimarina (Cardo Mariano). Proyecto del International Association of Providers of AIDS [Internet]. 2014; Available from: http://www.aidsinfont.org/uploaded/factsheets/143_spa_735.pdf
 44. Silimarina Vademecum [Internet]. [cited 2019 Sep 4]. Available from: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s014.htm>

45. *Munnozia hastifolia* [Internet]. [cited 2019 Feb 17]. Available from: [http://bibdigital.rjb.csic.es/Imagenes/Ff\(8\)MUT_Fl_Exp_Bot_N_Gra_49/MUT_Fl_Exp_Bot_N_Gra_49_038.pdf](http://bibdigital.rjb.csic.es/Imagenes/Ff(8)MUT_Fl_Exp_Bot_N_Gra_49/MUT_Fl_Exp_Bot_N_Gra_49_038.pdf)
46. Dillon Michael O. (PDF) Nuevos registros de Asteraceae para la flora de Perú New records in the Asteraceae flora of Peru [Internet]. 2006. Available from: https://www.researchgate.net/publication/242228091_Nuevos_registros_de_Asteraceae_para_la_flora_de_Peru_New_records_in_the_Asteraceae_flora_of_Peru
47. Martínez Solís I, Castillo García E. Manual de fitoterapia. 2007;2da edición:39. Available from: https://books.google.com.mx/books?id=SgZjLFGBAAcC&pg=PA39&dq=alcaloides&hl=es&sa=X&ved=0CCEQ6AEwAWoVChMI__jZ6suXxwIV1I6SCh3iRA8t#v=onepage&q=alcaloides&f=false
48. Jordá Sierra A. Los compuestos fenólicos como antioxidantes naturales para superar situaciones de estrés abiótico. Not Empres [Internet]. 2015; Available from: http://www.agrotecnologia.net/imagenes/productos/_1254413112015Terralia_102_Junio_2015_entrevista_AEFA.pdf
49. Peñarrieta M, Tejeda L, Mollinedo P, Vila J, Bravo J. Phenolic compounds in food. Prog Food Chem [Internet]. 2008;1–45. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/4263/426339682006.pdf>
50. Escamilla Jiménez CI, Cuevas Martínez EY, Fonseca JG. Flavonoides y sus acciones antioxidantes [Internet]. Vol. 52, Rev Fac Med UNAM. 2009 [cited 2019 Feb 18]. Available from: www.medigraphic.com
51. Groot H, Rauen U. Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. Fundam Clin Pharmacol [Internet]. 1998 May 6 [cited 2020 Apr 4];12(3):249–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9646056>
52. Sudheesh S, Sandhya C, Sarah Koshy A, Vijayalakshmi NR. Antioxidant activity of flavonoids from *Solanum melongena*. Phytother Res [Internet]. 1999 Aug [cited 2020 Apr 4];13(5):393–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441778>

53. Cartaya O, Reynaldo I. Flavonoides: características químicas y aplicaciones. *Cultiv Trop* [Internet]. 2001 [cited 2019 Feb 18];22(2):14. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=193215009001>
54. Ávalos García A, Pérez-Urria Carril E. Metabolismo secundario de plantas. *REDUCA (Biología)* [Internet]. 2009;2(3):119–45. Available from: <http://revistareduca.es/index.php/biologia/article/view/798>
55. Lock de Ugaz O. Investigación fitoquímica : metodos en el estudio de productos naturales [Internet]. Pontificia Universidad Catolica del Peru; 1994 [cited 2020 Apr 4]. Available from: https://books.google.com.pe/books?id=N36g2QOccXkC&printsec=frontcover&q=olga+lock&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjiuM-M6M_oAhVyUt8KHU38AasQ6AEIJzAA#v=onepage&q=olga lock&f=false
56. López Velázquez JA. Bilirrubina. *Rev Invest Med Sur Mex*, Octubre-Diciembre [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 6];19(4):228–34. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2012/ms124f.pdf>
57. Santeliz Contra H, Romano Estrada L, González Chávez A, Hernández y Hernández H. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol* [Internet]. 2008 [cited 2019 Sep 6];19(1):21–9. Available from: www.medigraphic.com
58. Martínez Chantar ML. Biología Del Hepatocito. *Asoc Española para Estud del hígado* [Internet]. 2017;(CONGRESO #42):39. Available from: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2016/12/AEEHpresentacionMLMCH.pdf>
59. Ding X, Kaminsky LS. Citocromo extrahepáticos humanos P450: función en el metabolismo xenobiótico y toxicidad química selectiva de tejidos en las vías respiratorias y gastrointestinales. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2019 Sep 6];43(1):149–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171978>
60. Bender PhD D, Murray MD R. Metabolismo de los xenobióticos [Internet]. *Access Medicina*. [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1814§ionid=127365682>

61. Avello L M, Cisternas F I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. Rev Med Chil [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Sep 25];138(10):1288–93. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010001100014&lng=en&nrm=iso&tlng=en
62. Cataplasmas y Sinapismos [Internet]. Available from: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/13135/3/b18153070_0003.pdf
63. Diez sustancias químicas que constituyen una preocupación para la salud pública. World Heal Organ [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 7]; Available from: https://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/es/
64. Pernicioso - significado de pernicioso diccionario [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <https://es.thefreedictionary.com/pernicioso>
65. Glosario de Términos Farmacológicos – Actividad intrínseca [Internet]. [cited 2019 Sep 25]. Available from: <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/2011/04/29/actividad-intrinseca/>
66. Apoptosis | NHGRI [Internet]. [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Apoptosis>
67. Homeostasis - EcuRed [Internet]. [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://www.ecured.cu/Homeostasis>
68. Aguilera Mosquera C. Patología General [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <http://patologiaguilera.blogspot.com/2014/09/definiciones-etilogia-causa-de-la.html>
69. Monografías Plus - Ejemplos de tareas, ensayos y trabajos de investigación [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.monografias.com/docs/Congestion-Hepática-FKBC5ATPC8UNY>
70. Definición de síndrome de obstrucción sinusoidal - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/sindrome-de-obstruccion-sinusoidal>
71. Michael H R, Wojciech P. Histología: Lobulillo Portal y Acino Hepático [Internet]. 2013 [cited 2020 Mar 4]. Available from:

- <http://histologia1erciclomedicinaucsg.blogspot.com/2013/02/lobulillo-portal-y-acino-hepatico.html>
72. Anatomy and Function of the Liver [Internet]. [cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomyandfunctionoftheliver-90-P06162>
 73. Estructura histológica del hígado [Internet]. Universidad Complutense Madrid. [cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://veterinaria.ucm.es/higado-y-pancreas>
 74. Krishna M. Anatomía microscópica del hígado. Clin Liver Dis [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2020 Mar 4];2(S5):109–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cld.287>
 75. Hernández Sampieri R. Metodología de la Investigación [Internet]. sexta edic. Méndes Valencia S, Mendoza Torres CP, editors. Mc Graw Hill; 2014. 634 p. Available from: <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>
 76. Carrasco Diaz S. Metodología de la Investigación científica [Internet]. Editorial San Marcos de Aníbal Jesús Paredes Galván. 2013 [cited 2020 Mar 20]. p. 474. Available from: https://www.elvirrey.com/libro/metodologia-de-la-investigacion-cientifica_70097352
 77. G. M R. Solubilidad. 2008;1(6598):1–6. Available from: www.selectividad-cgranada.com
 78. Coy Barrera CA, Parra J, Cuca Suárez LE. Caracterización química del aceite esencial e identificación preliminar de metabolitos secundarios en hojas de la especie *raputia heptaphylla* (rutaceae). Elementos. 2014;4(4).
 79. Yovera Leyva EM. Efecto protector del extracto acuoso de las hojas de *Peumus boldus* “Boldo” en la intoxicación hepática inducida por isoniazida en ratas Holtzman hembra [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015. Available from: <https://www.mendeley.com/catalogue/intoxicación-aguda-por-sobredosis-paracetamol/>
 80. Gibson JD, Pumford NR, Samokyszyn VM, Hinson JA. Mechanism of acetaminophen-induced hepatotoxicity: Covalent binding versus oxidative stress.

- Chem Res Toxicol [Internet]. 1996 Jan [cited 2019 Dec 20];9(3):580–5. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx950153d>
81. Eminzade S, Uraz F, Izzettin F V. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2008 Jul 5 [cited 2019 Sep 28];5:18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18601745>
 82. Olivera Risco LB. Efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de overo *Cordia lutea* en la toxicidad hepática inducida por paracetamol en ratas Holtzman macho [Internet]. Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2018. Available from: <http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2035/Tesis - Liz Beydi Olivera Risco.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
 83. Carbonel Villanueva KN. Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Gentianella nitida* en un modelo experimental inducido por paracetamol [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017. Available from: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/147231>
 84. Ley de protección y bienestar animal. Poder Legislativo [Internet]. 2016; Available from: <http://www.leyes.congreso.gob.pe/Documentos/Leyes/30407.pdf>
 85. Pardo Caballos A. Ética De La Experimentación Animal. Directrices Legales Y Éticas Contemporáneas. *Cuad Bioét XVI* [Internet]. 2005;3. Available from: <http://www.hsus>.
 86. Caridad LGA, Diuris B, Amelia P, Marisel R, Bárbara O G, María E A, et al. Valores hematológicos y bioquímicos de las ratas Sprague Dawley producidas en CENPALAB, Cenp: SPRD. *Rev Electron Vet*. 2011;12(11):1–10.
 87. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res* [Internet]. 2006 Nov [cited 2020 Feb 10];124(5):491–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213517>

9. ANEXOS

9.1. Matriz de Consistencia

TÍTULO	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
	Problema general	Objetivo general	Hipótesis General	Variable independiente	<p>Experimental: siempre son prospectivo, longitudinales analíticos y de nivel investigativo “explicativo” (causa – efecto) además de ser controlados.</p> <p>Prospectivo: los datos necesarios para el estudio son recogidos a propósito de la investigación, porque posee control de sesgo.</p> <p>Transversal: todas las variables son medidas en una sola ocasión.</p> <p>Analítico: los análisis estadísticos por los menos son bivariado; porque plantea y pone a prueba hipótesis, su nivel más básico establece la asociación entre factores.</p>
<p>EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE HOJAS DE <i>Munnozia hastifolia</i> EN <i>Rattus norvegicus</i> SPRAGUE DAWLEY CON INTOXICACIÓN HEPÁTICA INDUCIDO POR PARACETAMOL</p>	<p>¿Cuál es el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol?</p>	<p>Evaluar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol</p>	<p>El extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> presenta efecto hepatoprotector en comparación con Silimarina</p>	<p>Extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> “ala de murciélago”.</p> <p>Definición Conceptual Son extractos líquidos, concentrados, obtenidos de la extracción de una planta o parte de ella. Utilizando como solvente alcohol y agua.</p> <p>Definición Operacional Concentración y dosis de aplicación</p> <p>Dimensiones Concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> “ala de murciélago”.</p> <p>Indicadores Mililitros Administrados por vía peroral del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> “ala de murciélago”.</p> <p>Índice Ml/Kg</p> <p>Escala de medición Razón</p> <p>Valor 0 – 100%</p>	
	problemas específicos	Objetivos específicos	Hipótesis General	Variable dependiente	Población y muestra

<p>¿Cuáles son los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i>?</p>	<p>Identificar los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Munnozia hastifolia</i>.</p>	<p>El extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> tiene metabolitos secundarios (taninos, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, glucósidos, terpenos y esteroides).</p>	<p>Efecto hepatoprotector en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol.</p> <p>Definición Conceptual Fármacos responsables de la protección de los hepatocitos contra agentes tóxicos.</p>	<p>Población biológica Especie vegetal: las hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> “ala de murciélago” que crecen en el distrito de San Martín de Pangoa se encuentra a una altura de 775 m.s.n.m., provincia Satipo, ubicada en el departamento de Junín.</p> <p>Población experimental Especie animal: ratas <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley hembras, con peso de 200 g –230 g criados en el bioterio de la Universidad Nacional Agraria la Molina en un ambiente de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad con temperatura ambiente controlada y una alimentación balanceada.</p> <p>Muestra vegetal Especie biológica: Se recolectará 4 kilos de la especie <i>Munnozia hastifolia</i> “ala de murciélago” en el distrito de San Martín de Pangoa se encuentra a una altura de 775 m.s.n.m., provincia Satipo, ubicada en el departamento de Junín.</p> <p>Muestra experimental Especie animal: 30 ratas machos, incluidos en 6 grupos de 5 ratas <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley cada grupo.</p>
<p>¿Cuál es el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> a concentración de 100 mg/Kg, 300 mg/Kg y 500 mg/Kg en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley en comparación con Silimarina?</p>	<p>Determinar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> a concentración de 100 mg/Kg, 300 mg/Kg y 500 mg/Kg en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley en comparación con Silimarina.</p>	<p>El extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> a dosis de 500 mg/Kg administrado por vía peroral en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley tiene mayor protección hepática en comparación con Silimarina.</p>	<p>Lesión hepática causado por el paracetamol.</p> <p>Definición Operacional Lesión hepática causado por el paracetamol.</p> <p>Dimensiones Criterios bioquímicos Criterios histopatológicos</p> <p>Indicadores Niveles de enzimas hepáticas (TGO y TGP), proteínas totales, bilirrubinas totales.</p>	
<p>¿Cuál es la dosis efectiva hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol?</p>	<p>Determinar dosis efectiva hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley con intoxicación hepática inducido por paracetamol.</p>	<p>La dosis efectiva hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de <i>Munnozia hastifolia</i> administrado por vía peroral en <i>Rattus norvegicus</i> Sprague Dawley es de 300 mg/Kg frente a la intoxicación por paracetamol.</p>	<p>Macroscópico (aspecto del hígado)</p> <p>Microscópicos (aspecto de las células hepáticas)</p> <p>Índice mg/Dl Color, peso, y tamaño. Núcleos picnóticos y vacuolización perinuclear. Congestión vascular de sinusoides y dilatación sinusoidal. Números de células de Kupffer activadas.</p> <p>Escala de Medición Razón Nominal/Razón Razón Valor mg/Dl, color, cm, 0-3</p>	

9.2. Instrumento de recolección de datos

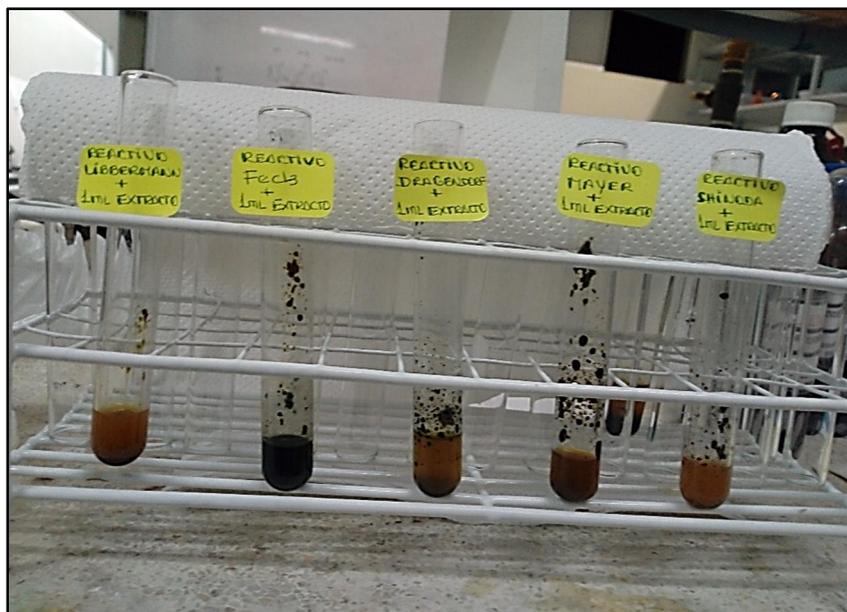
ANEXO 2

9.2.1. Identificación de solubilidad del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago”



ANEXO 3

9.2.2. Identificación de metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago”



ANEXO 4

9.2.3. Tratamiento con extracto hidroalcohólico de hojas de *Munnozia hastifolia* “ala de murciélago” en los diferentes grupos de experimentación.

GRUPO	CÓDIGO	TRATAMIENTO - INDUCCIÓN										
		Días	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
GRUPO I (blanco)	1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GRUPO II (control negativo)	1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GRUPO III (control positivo)	1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GRUPO IV (extracto 100 mg/Kg)	1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GRUPO V (extracto 300 mg/Kg)	1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GRUPO VI (extracto 500 mg/Kg)	1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ANEXO 5

9.2.4. Recolección de la muestra vegetal



ANEXO 6

9.2.5. Proceso de secado de la muestra vegetal



9.2.6. Proceso de molienda y pesado



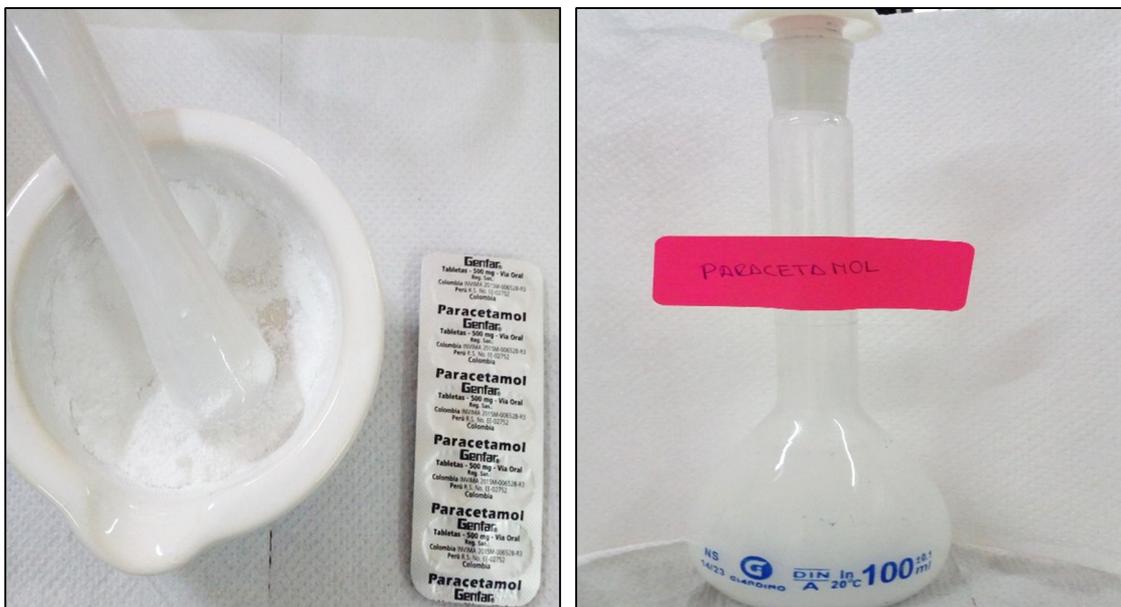
9.2.7. Filtrado y secado del extracto



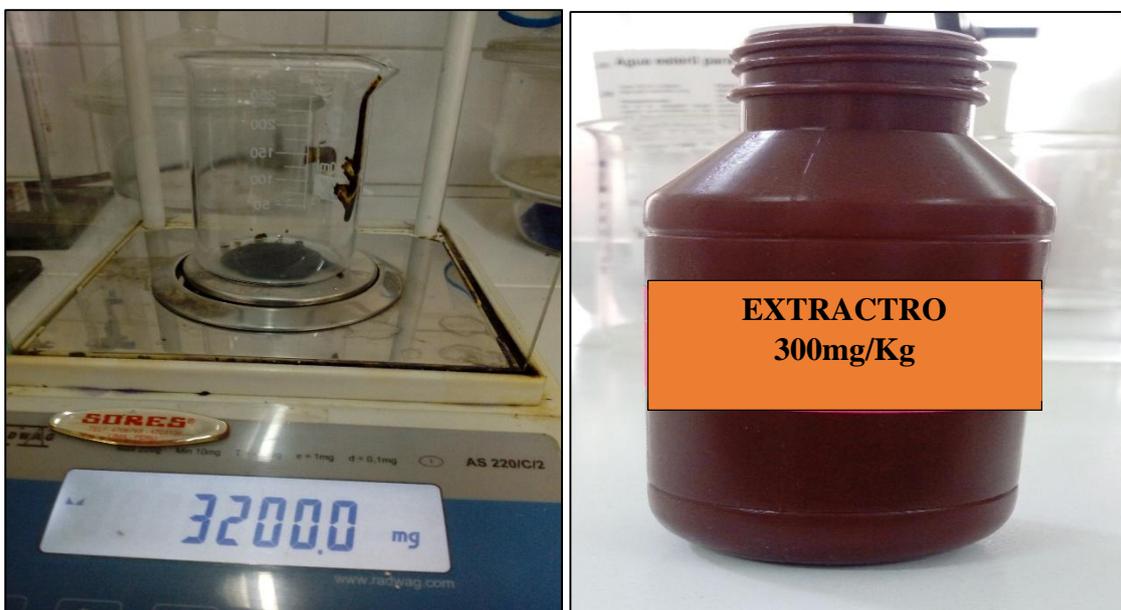
ANEXO 7

9.2.8. Preparación de los insumos

paracetamol 400mg/Kg



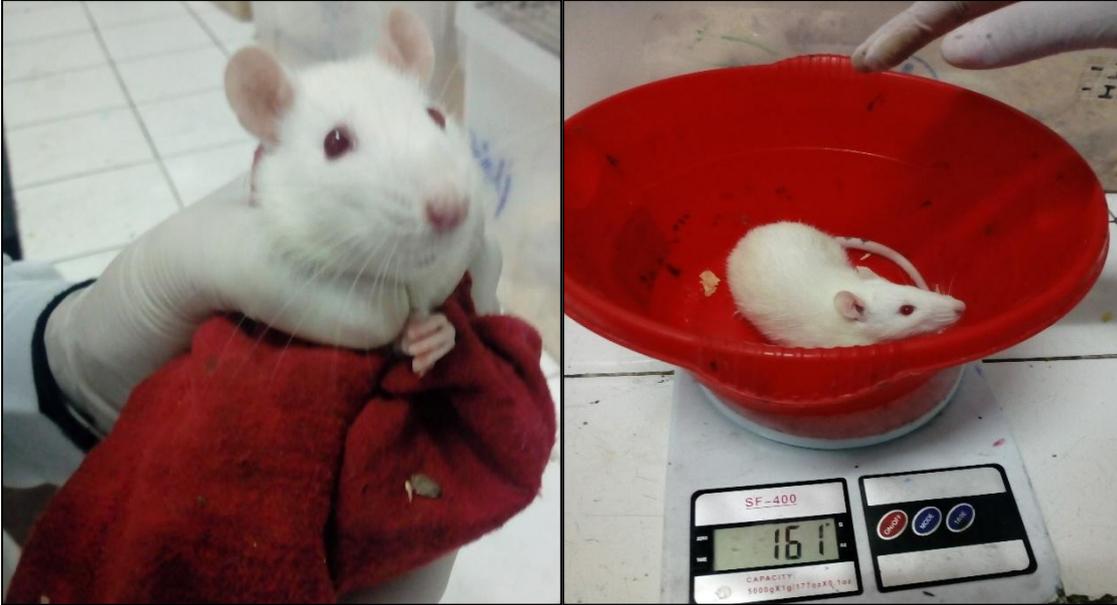
preparación del extracto de *Munnozia hastifolia* a diferentes concentraciones



ANEXO 8

9.2.9. Proceso experimental

Pesaje de la muestra biológica



proceso de dosificación



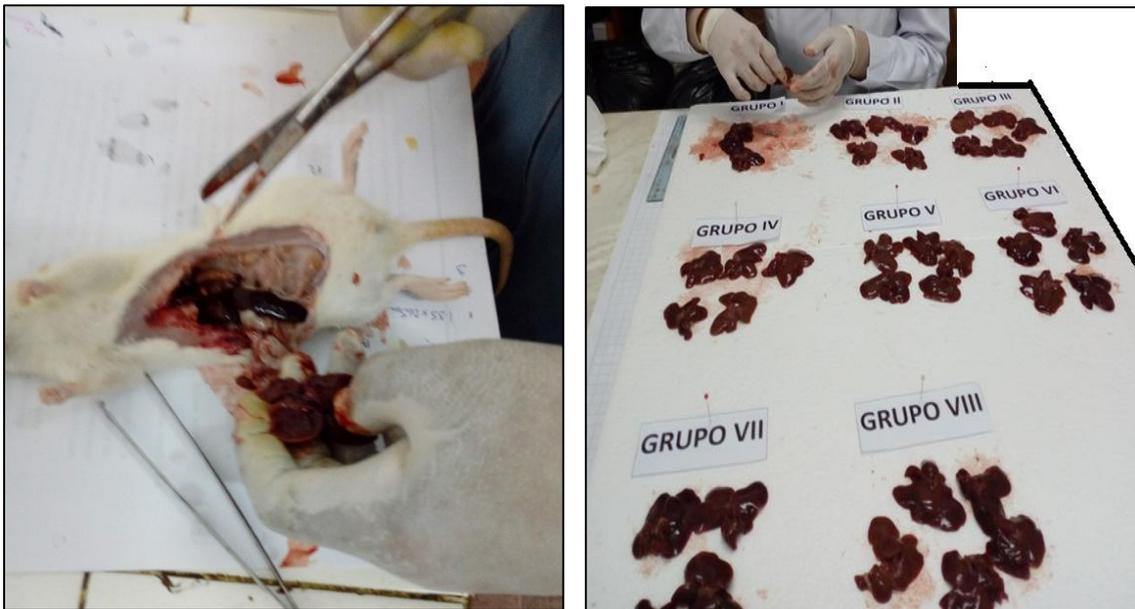
Sedación y extracción de sangre por punción cardiaca



obtención de la muestra



Proceso de extracción de los hígados



conservación de los hígados en formol 40%



proceso de cortes de los hígados



ANEXO 9

9.2.10. Constancia de certificación de la planta

	UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO MUSEO DE HISTORIA NATURAL	
<i>"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"</i>		
CONSTANCIA N° 346-USM-2018		
<p>EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:</p>		
<p>La muestra vegetal (planta estéril), recibida de Marta Dolora Fretel Rojas y Consuelo Karina Rao Mallma, Reyna Esther Urpi Canchanya; Universidad María Auxiliadora, Facultad Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica ha sido estudiada y clasificada como: <i>Munnozia hastifolia</i> (Poepp.) H. Rob.& Bretell y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):</p>		
<p>DIVISION: MAGNOLIOPHYTA</p>		
<p>CLASE: MAGNOLIOPSIDA</p>		
<p>SUB CLASE: ASTERIDAE</p>		
<p>ORDEN: ASTERALES</p>		
<p>FAMILIA: ASTERACEAE</p>		
<p>GENERO: <i>Munnozia</i></p>		
<p>ESPECIE: <i>Munnozia hastifolia</i> (Poepp.) H. Rob.& Bretell</p>		
<p>Nombre vulgar: "Alas de Murciélago" Determinado por: Mag. Hamilton Wilmer Beltrán Santiago</p>		
<p>Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.</p>		
<p>Lima, 25 de setiembre de 2018</p>		
<p>ACE/ddb</p>		 Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRIA JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

ANEXO 10

9.2.11. Resultados del perfil hepático

CONSULTORIOS
Dra. Selene

GRUPO I

PERFIL HEPATICO: 1

TGO:	236.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	49.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.31 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.10 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.21 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.5 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.4 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.1 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	590.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 2

TGO:	234.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	43.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.21 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.10 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.11 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.4 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.4 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	532.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 3

TGO:	239.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	37.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.11 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.06 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.05 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.1 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	532.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 4

TGO:	119.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	53.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.21 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.08 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.13 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.2 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	0.9 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	639.0 U/L	VN: 35-135 U/L

AV. MALECON CHECA MZ. A LOTE 16 COOP. EL VALLE 3RA. CAMPOY
ALTURA DEL PARADERO COLCAMAR (01)386-0655/ (01) 502-5626

CONSULTORIOS
Dra. Selene

PERFIL HEPATICO: 5

TGO:	120.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	33.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.21 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.08 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.13 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.0 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.2 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	0.8 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	495.0 U/L	VN: 35-135 U/L



CONSULTORIOS
Dra. Selene

GRUPO II

PERFIL HEPATICO: 1

TGO:	232.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	64 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.21 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.08 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.13 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.6 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.0 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.6 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	563.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 2

TGO:	200.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	85 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.21 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.11 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.10 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.3 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.0 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	0.3 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	531.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 3

TGO:	226.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	95 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.21 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.10 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.11 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.2 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.0 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.2 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	639.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 4

TGO:	143.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	80 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.21 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.10 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.11 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.4 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.4 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	492.0 U/L	VN: 35-135 U/L

AV. MALECON CHECA MZ. A LOTE 16 COOP. EL VALLE 3RA. CAMPOY
ALTURA DEL PARADERO COLCAMA (01) 385-0655 / (01) 502-5626



CONSULTORIOS
Dra. Selene

PERFIL HEPATICO: 5

TGO:	130.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	77.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.20 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.05 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.15 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.0 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.1 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	989.0 U/L	VN: 35-135 U/L



CONSULTORIOS **Dra. Selene**

GRUPO III

PERFIL HEPATICO: 1

TGO:	256.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	66.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.15 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.05 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.10 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.1 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	606.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 2

TGO:	370.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	81.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.15 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.09 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.06 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.7 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.6 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.1 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	1056.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 3

TGO:	236.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	51.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.25 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.14 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.11 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.2 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.2 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	584.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 4

TGO:	109.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	72.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.25 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.10 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.15 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.1 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	1130.0 U/L	VN: 35-135 U/L



AV. MALECON CHECA MZ. A LOTE 16 COOP. EL VALLE 3RA. CAMPOY
ALTURA DEL PARADERO COLCAMAR (01)386-0655/ (01) 502-5626



CONSULTORIOS **Dra. Selene**

PERFIL HEPATICO: 5

TGO:	156.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	66.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.25 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.07 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.18 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.1 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	606.0 U/L	VN: 35-135 U/L



CONSULTORIOS **Dra. Selene**

GRUPO IV

PERFIL HEPATICO: 1

TGO:	258.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	49.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.22 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.08 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.14 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.1 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	625.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 2

TGO:	194.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	46.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.22 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.12 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.10 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.9 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.1 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	0.8 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	638.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 3

TGO:	267.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	43.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.22 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.08 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.14 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.0 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.0 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	501.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 4

TGO:	102.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	45.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.32 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.08 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.24 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.1 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	601.0 U/L	VN: 35-135 U/L



AV. MALECON CHECA MZ. A LOTE 16 COOP. EL VALLE 3RA. CAMPOY
ALTURA DEL PARADERO COLCAMAR (01)386-0655/ (01) 502-5626



CONSULTORIOS **Dra. Selene**

PERFIL HEPATICO: 5

TGO:	158.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	59.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.22 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.08 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.14 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.1 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	425.0 U/L	VN: 35-135 U/L



CONSULTORIOS **Dra. Selene**

GRUPO V

PERFIL HEPATICO: 1

TGO:	202.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	83.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.26 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.16 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.10mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.3 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	0.8 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	605.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 2

TGO:	227.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	69.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.29 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.13 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.16 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.3 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	0.8 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	592.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 3

TGO:	96.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	47.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.26 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.11 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.15 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.4 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.5 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	0.9 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	659.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 4

TGO:	99.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	39.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.26 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.09 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.17 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.4 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.2 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.2 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	512.0 U/L	VN: 35-135 U/L

AV. MALECON CHECA MZ. A LOTE 16 COOP. EL VALLE 3RA. CAMPOY
ALTURA DEL PARADERO COLCAMAR (01)386-0655/ (01) 502-5626



CONSULTORIOS **Dra. Selene**

PERFIL HEPATICO: 5

TGO:	156.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	49.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILIRRUBINAS TOTAL:	0.26mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.16 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.10mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.8 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.2 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.6 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	503.0 U/L	VN: 35-135 U/L



CONSULTORIOS Dra. Selene

GRUPO VI

PERFIL HEPATICO: 1

TGO:	206.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	46.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.18 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.05 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.13 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.9 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.9 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	617.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 2

TGO:	272.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	62.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.28 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.09 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.19 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	5.1 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.1 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	456.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 3

TGO:	114.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	60.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.38 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.13 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.25 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.9 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	4.0 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	0.9 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	561.0 U/L	VN: 35-135 U/L

PERFIL HEPATICO: 4

TGO:	96.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	38.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.18 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.07 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.11 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.6 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.6 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	408.0 U/L	VN: 35-135 U/L



AV. MALECON CHECA MZ. A LOTE 16 COOP. EL VALLE 3RA. CAMPOY
ALTURA DEL PARADERO COLCAMAR (01)386-0655/ (01) 502-5626



CONSULTORIOS Dra. Selene

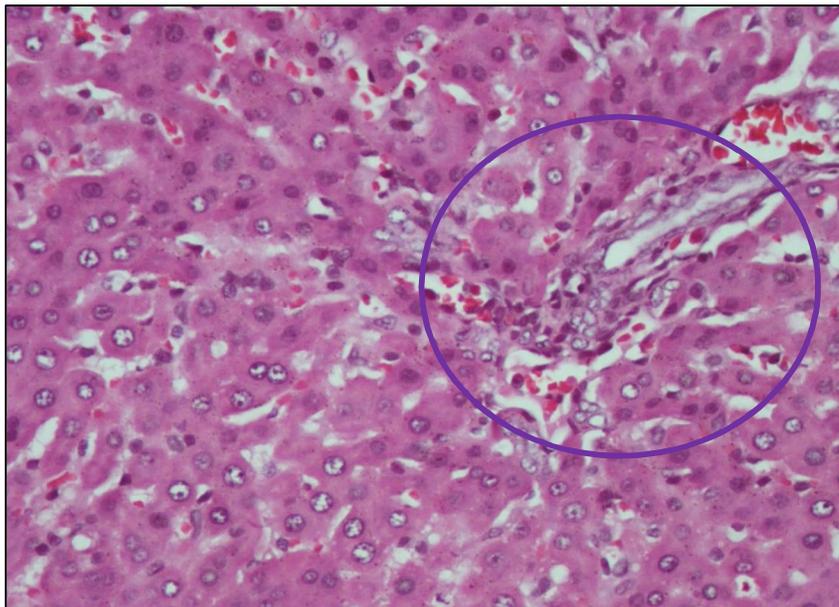
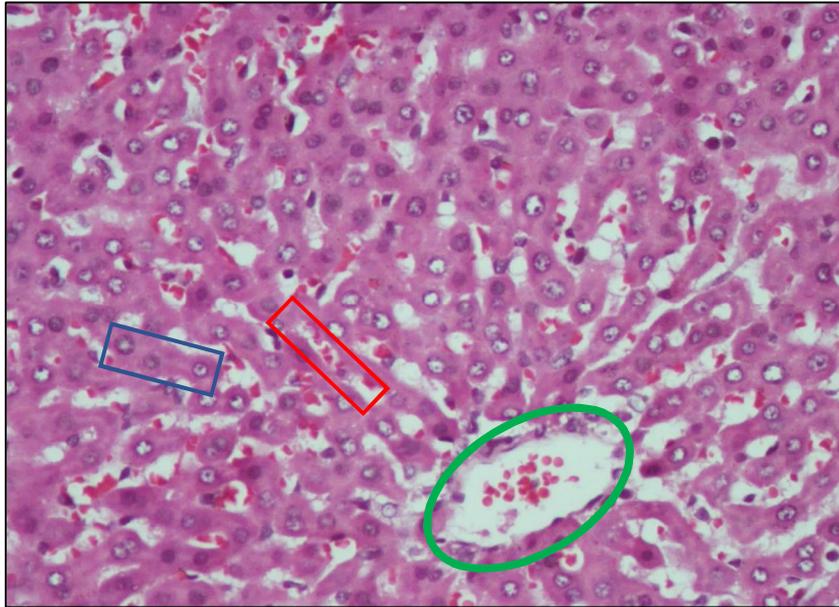
PERFIL HEPATICO: 5

TGO:	143.0 U/L	VN: 0-38 U/L
TGP:	48.0 U/L	VN: 0-40 U/L
BILRRUBINAS TOTAL:	0.28 mg/dl	VN: 0-1.2 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA:	0.05 mg/dl	VN: 0-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA:	0.23 mg/dl	VN: 0-0.9 mg/dl
PROTEINAS TOTAL:	4.9 gr/dl	VN: 6-8 gr/dl
ALBUMINA:	3.9 gr/dl	VN: 3.5-5.0 gr/dl
GLOBULINA:	1.0 gr/dl	VN: 1.5-3.0 gr/dl
FOSFATAZA ALCALINA:	517.0 U/L	VN: 35-135 U/L

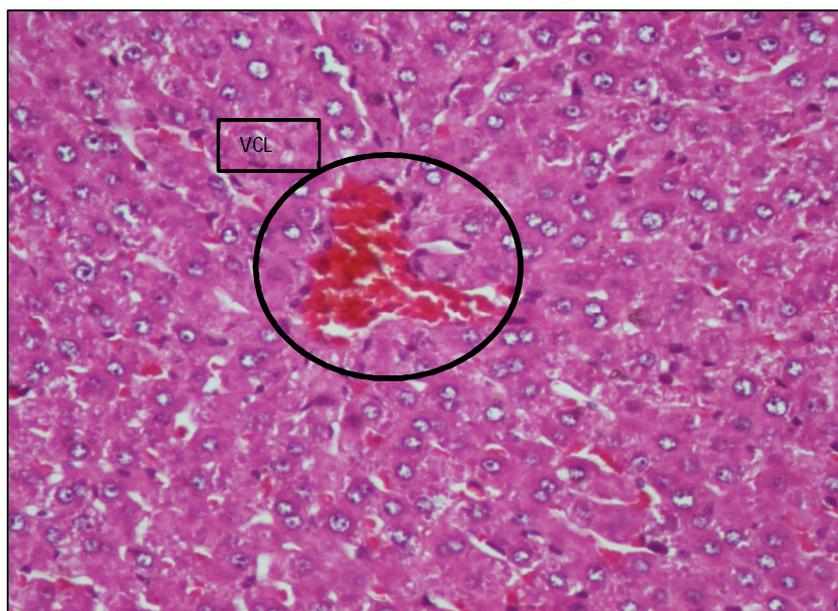
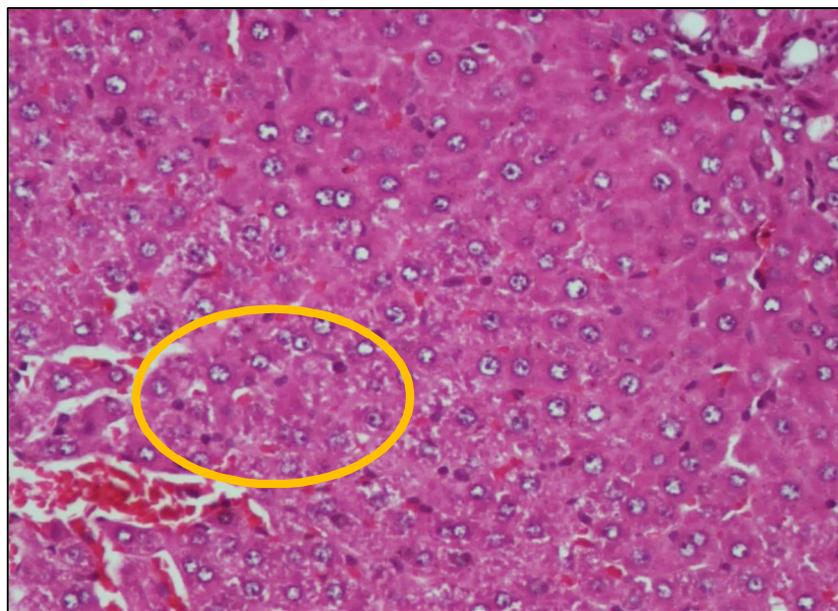
ANEXO 11

9.2.12. Resultados Del Estudio Anatómo-Patológico

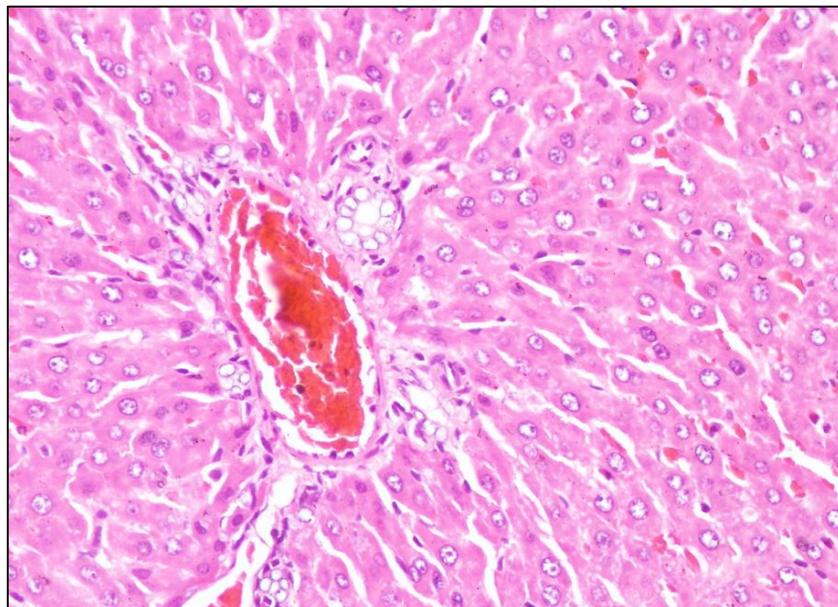
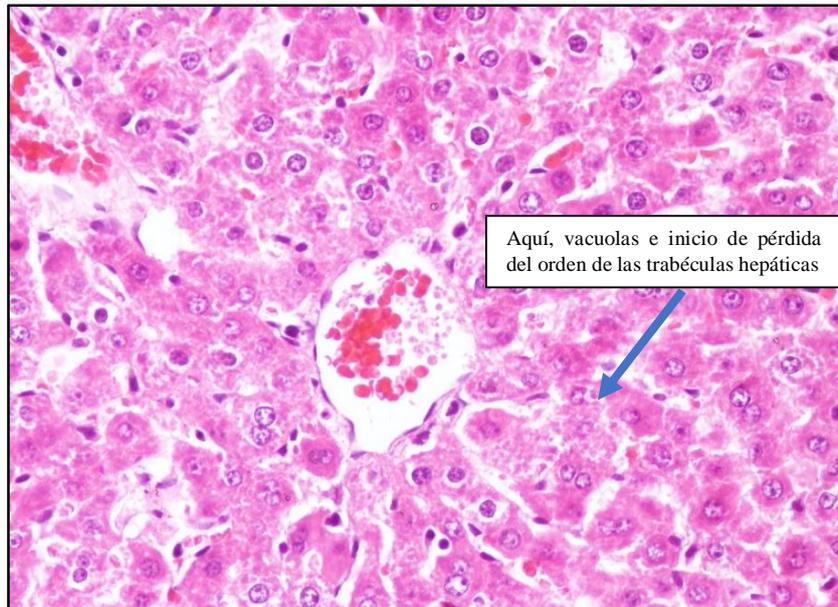
GRUPO 1: Se observa tejido hepático dentro de límites normales. Las trabéculas de hepatocitos están formadas por una o dos células, los sinusoides permanecen conservados entre las trabéculas, las células de Kupffer no muestran un contenido, las venas centrolobulillares se encuentran permeables y los espacios porta muestran a sus componentes (arteriola, vénula y conductos biliares), dentro de límites normales.



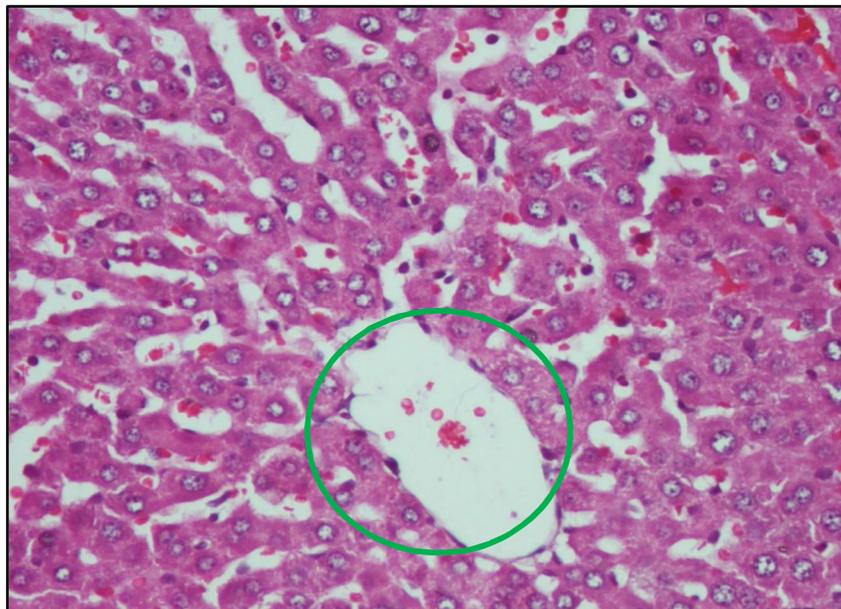
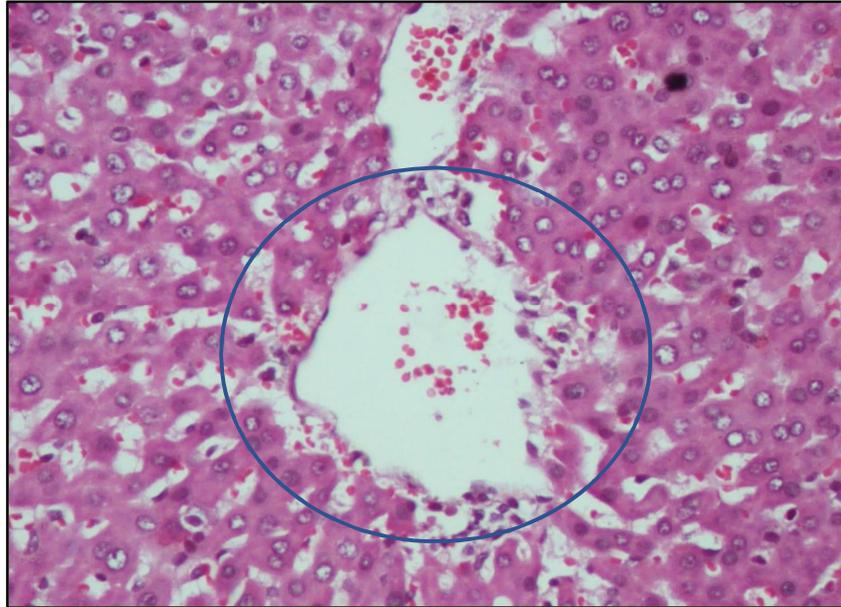
GRUPO 2: Los hepatocitos de las trabéculas a nivel de la zona 3 muestran una leve microvacuolización en el citoplasma (la microvacuolización es la formación de pequeñas vacuolas dentro del hepatocito, que lo hace ver de color más claro). La zona 3 se encuentra alrededor de las venas centro lobulares, y sugiere un estado de hipoxia o toxicidad, a la cual esta zona es más sensible que la zona 1, alrededor de los espacios porta, que reciben más sangre oxigenada. También se observa una disminución de la luz de los sinusoides hepáticas, con relación a estados de hipoxia o toxicidad. (Esto hace ver como que las trabéculas están más cercanas entre sí y los sinusoides, como cerrados). Por otra parte, a nivel de células de Kupffer no se observan cambios significativos, ni en los espacios porta.



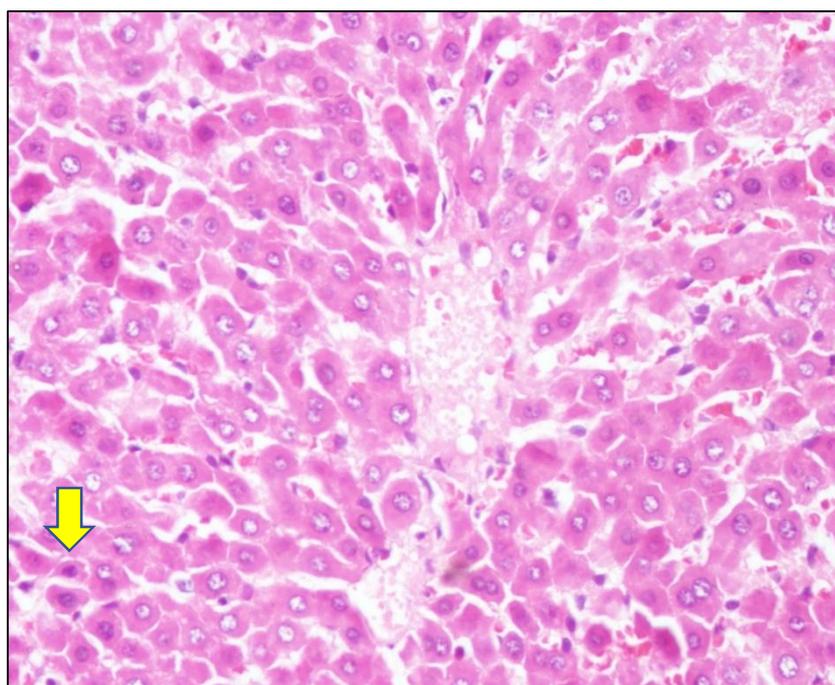
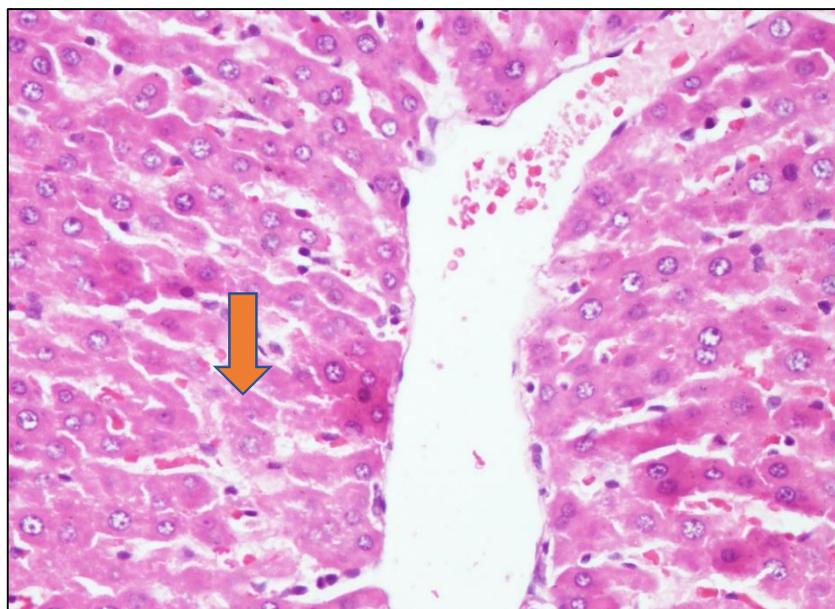
GRUPO 3: En estas láminas se observa un leve infiltrado linfocitario en los espacios porta; leve afectación en las zonas 3 del acino portal, como unas zonas claras, que se puede ver mejor en las de mayor aumento (40X), que corresponden a edema citoplasmático, con aumento de vacuolas y pérdida del orden de las trabéculas hepáticas.



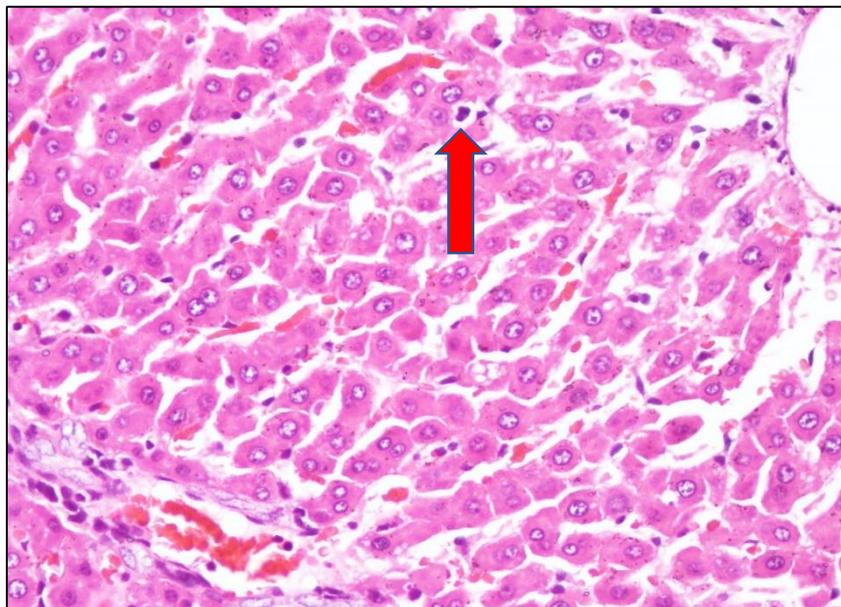
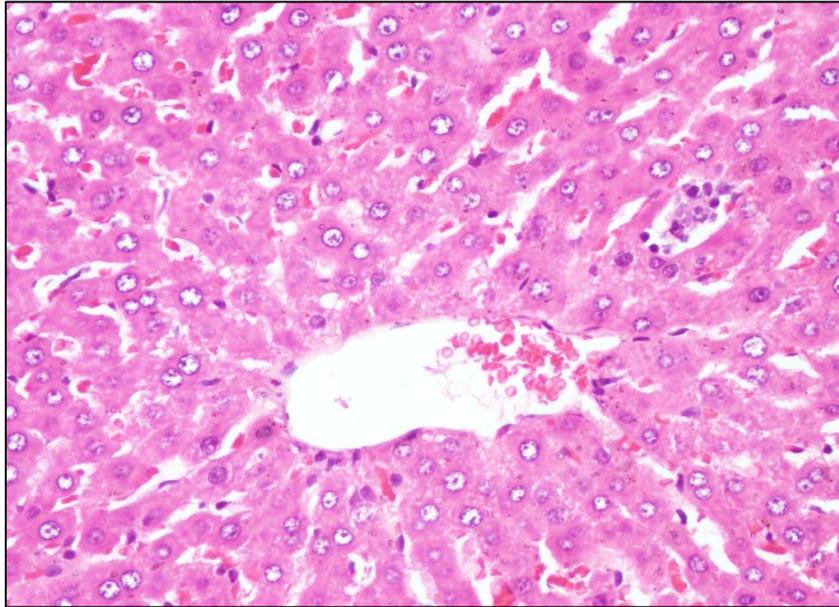
GRUPO 4: Se observa tejido hepático dentro de límites normales. Las trabéculas de hepatocitos están formadas por una o dos células, los sinusoides permanecen conservados entre las trabéculas, las células de Kupffer no muestran un contenido, las venas centrolobulillares se encuentran permeables y los espacios porta muestran a sus componentes (arteriola, vénula y conductos biliares), dentro de límites normales.



GRUPO 5: No hay congestión, mínima dilatación, ocasional núcleo picnótico, no hay vacuolas, leve presencia de células de Kupffer



GRUPO 6: Es parecido a la lámina 5, el infiltrado linfocitario periportal, se observa sólo en algunas zonas, y sólo se observa una leve dilatación de los sinusoides hepáticos, a predominio de la zona centrolobular. Tal vez, una mayor congestión en las venas de los espacios porta, pero no se ve esa zona clara entre los hepatocitos, al menor aumento, que denota el daño tisular. Permanecen escasas células de Kuppffer, no hay congestión en la zona centrolobular, la dilatación es leve, los núcleos y citoplasmas son normales.



Se presentan informes y microfotografías de las muestras de hígado de rata estudiadas.



.....
Dra. Guiselle Gutiérrez Guerra
CMP 28927 – RNE 12675 |
Patología y Laboratorio Clínico
ggutierrezg@unmsm.edu.pe

Lima, 30 de abril de 2020.