

CODIGO BI

M-91333

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTIN  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE CIENCIAS DE  
LA NUTRICION



**“Efecto protector y regenerativo del extracto puro del apio (*Apium Graveolens*) en ratas (*Rattus Norvergicus*) con daño hepático inducido por tetracloruro de carbono, Arequipa 2014”.**

Tesis presentada por las bachilleres:

Ruth Nelida Panocca Umiyauri

Yesica Qquenta Valdez

Para optar el Título Profesional de:

Licenciadas en Nutrición Humana

AREQUIPA- PERU

2015

Ubicacion Física - B-1

L-02-01-23

# JURADO CALIFICADOR



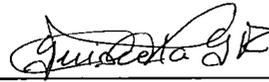
---

PRESIDENTA  
MG. CARMÉN RODRIGUEZ MORE



---

SECRETARIA  
LIC.ROCIO CASTRO CONTRERAS



---

MIEMBRO  
LIC.GUISELA GUTIERREZ ROMERO

## AGRADECIMIENTO

A:

*Dios por bendecirme para llegar hasta este momentos tan importante de mi formación profesional, porque hiciste realidad este sueño anhelado.*

*A mis padres por su cariño y su apoyo incondicional siempre, quienes supieron guiarme a lo largo de estos años de estudio. A mis hermanos por estar siempre a mi lado.*

*Al Doctor Azael Paz Aliaga quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación nos brindó para poder culminar la tesis.*

RUTH NELIDA PANOCCA UMIYAURI

A:

*Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.*

*Mis padres Ubaldo y Regina, por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaron en cada momento y no dejarme caer ante las adversidades. Agradecerles por darme una carrera para mi futuro y todo esto se los debo a ustedes.*

*Al doctor Azael Paz por su apoyo, su orientación y su experiencia que nos brindó día a día para culminar con éxito la tesis.*

YESICA QQUENTA VALDEZ

## DEDICATORIA

*Dedico este trabajo principalmente a Dios por haberme dado la vida, acompañado, guiado a lo largo de todos estos años de aprendizaje y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.*

*A mis padres Moisés y Josefina por ser las personas que me han acompañado durante toda mi vida, quienes con sus consejos han sabido guiarme para culminar mi carrera profesional.*

*Para mis hermanos Jorge, Iván, Lisseth por estar siempre a mi lado y brindarme apoyo incondicional.*

RUTH NELIDA PANOCCA UMIYAURI

*Mis hermanas, Rosa y Doris, por estar siempre conmigo en los bueno y malos momentos yapoyarme siempre y en especial a mi hermana Rosa la que es mi confidente y mi apoyo en cada momento, las quiero mucho.*

*A mis mejores amigos Maykoll Oporto Viviano y Aldo Chávez que estuvieron siempre conmigo todo este tiempo aconsejándome para seguir adelante y me ayudaron a crecer más como persona y como profesional y no me dejaron caer ante las adversidades.*

*A todos mis compañeros y amigos de la escuela con los que pasamos largas horas de estudio compartiendo conocimientos y anécdotas que las llevaremos siempre.*

*Muchas gracias*

YESICA QQUENTA VALDEZ

# INDICE GENERAL

Resumen

## CAPITULO I: GENERALIDADES

Introducción.....	1
Justificación.....	2
Objetivos.....	6
Hipótesis.....	6

## CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1. Hígado.....	7
2.1.1. Situación.....	8
2.1.2. Histología hepática.....	8
2.1.3. Fisiología del hígado.....	10
2.1.4. Funciones del hígado.....	11
2.1.5. Capacidad funcional de hígado.....	13
2.1.6. Enfermedades hepáticas.....	14
2.2. Hepatotoxicidad.....	15
2.2.1. Mecanismo de daño hepático.....	15
2.2.2. Factores que predisponen al hígado a sufrir toxicidad.....	16
2.3. Hepatotóxicos.....	16
2.3.1. Tetracloruro de carbono (CCl <sub>4</sub> ).....	17
2.3.1.1. Toxicidad.....	17
2.3.1.2. Mecanismo de acción del tetracloruro de carbono.....	18
2.3.1.3. Efectos del tetracloruro de carbono en la salud.....	19
2.3.1.4. Trastornos histopatológicos por tetracloruro de carbono.....	19
2.3.1.5. Clases de degeneración celular.....	20
2.4. Transaminasas hepáticas.....	21
2.4.1. Transaminasaglutamicopiruvica (TGP).....	21
2.4.2. Transaminasaglutamicooxalacetica (TGO).....	22

2.4.3. La gammaglutamiltranspeptidasa (GGT).....	22
2.4.4. Fosfatasa alcalina.....	22
2.4.5. Niveles normales de transaminasa.....	23
2.4.6. Aumento de las transaminasas.....	23
2.4.7. Determinación de TGO/TGP en suero.....	24
2.4.8. Explicación de la reacción bioquímica.....	24
2.4.9. Causas de aumento de la TGO y TGP.....	25
2.4.10. Producción de transaminasas.....	25
2.4.11. Elevación de TGO y TGP.....	25
2.4.12. Enfermedades que causan niveles de transaminasa anormales.....	26
2.5. Perfil hepático.....	27
2.5.1. Examen de bilirrubina sérica.....	27
2.5.2. Examen de albúmina sérica.....	27
2.5.3. Examen de fosfatasa alcalina sérica.....	27
2.5.4. Aminotransferasas séricas (transaminasas).....	27
2.5.5 Examen de tiempo de protombina(su sigla en Ingles PTT).....	28
2.5.5. Examen de alaninaaminotransaminasa.....	28
2.5.6. Examen de aspartatoaminotransaminasa.....	28
2.5.7. Examen de gamma-glutamyltranspeptidasa.....	28
2.5.8. Examen de lactato deshidrogenasa.....	28
2.5.9. Examen de 5'-nucleotidasa.....	29
2.5.10. Examen de alfa-fetoproteína.....	29
2.5.11. Examen de anticuerpos mitocondriales.....	29
2.6. Apio ( <i>Apium Graveolens</i> ).....	29
2.6.1. Taxonomía.....	30
2.6.2. Origen.....	30
2.6.3. Descripción.....	30
2.6.4. Morfología.....	31
2.6.5. Composición química.....	32
2.6.6. Usos del apio.....	33
1.6.6.1. Alimenticios.....	33

1.6.6.2. Medicinal.....	33
2.6.7. Uso externo del apio.....	33
2.6.8. Fotoquímica.....	34
2.6.9. Valor alimenticio del apio.....	34
2.6.10. Propiedades biológicas.....	34
2.6.11. Beneficios del apio.....	35
2.6.12. Efectos adversos y/o tóxicos.....	38
2.7. Drogas Hepatoprotectoras.....	38
2.7.1. Simepar.....	38
2.7.1.1. Composición.....	39
2.7.1.2. Propiedades.....	39
2.7.1.3. Acción terapéutica.....	39
2.7.1.4. Indicaciones.....	39
2.7.1.5. Contraindicaciones.....	39
2.7.1.6. Efectos secundarios.....	40
2.7.1.8. Silimarina.....	40
2.8. Ratas ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	41
2.8.1. Clasificación taxonómica.....	41
2.8.2. Descripción de la especie.....	42
2.8.3. Medidas.....	42
2.8.4. Ciclo reproductivo.....	42
2.8.5. Tamaño de la camada.....	42
2.8.6. Hábitos alimenticios.....	43

### **CAPITULO III: DISEÑO METODOLÓGICO**

3.1. Diseño metodológico.....	44
3.1.1. Tipo de estudio.....	44
3.1.2. Muestra de estudio.....	44
3.2 Diseño experimental.....	45
3.3 Técnicas.....	46
3.3.1 Estandarización de las condiciones ambientales.....	46

3.3.2.	Técnica para determinar el efecto protector y regenerativo del extracto puro de <i>Apium graveolens</i> .....	46
3.3.2.1.	Protocolo para determinar el efecto protector.....	46
3.3.2.2.	Protocolo para determinar el efecto regenerativo.....	47
3.3.3.	Técnica para inducir daño hepático en las unidades experimentales.....	48
3.4	Métodos.....	49
3.4.1	Extracción de sangre y análisis de laboratorio.....	49
3.4.2	Determinación de Transaminasa Glutámico-oxalacética(TGO) y Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP).....	50
3.4.2.1	Metodo.....	51
3.4.2.2	Preparación de reactivos.....	51
3.4.2.3	Diluyente para enzimas concentradas.....	51
3.4.2.4	Calculo de resultados empleando tablas de conversión.....	51
3.4.3	Determinación de Gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT).....	52
3.4.3.1	Metodo.....	52
3.4.3.2	Preparación de reactivos.....	53
3.5	Evaluación histológica por método de Harris.....	49
3.5.1	Obtención de la muestra.....	53
3.5.2	Fijación.....	53
3.5.3	Deshidratación y aclaración.....	54
3.5.4	Inclusión.....	55
3.5.5	Corte.....	55
3.5.6	Coloración con hematoxilina – eosina.....	55
3.5.7	Diagnostico histopatológico.....	56
3.6	procedimientos para la obtención del extracto puro del apio ( <i>Apium Graveolens</i> ).....	57
3.7	Recursos.....	59
3.8	Análisis estadístico.....	61

**CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Resultados y discusión.....62

**CAPITULO V: CONCLUSIONES**

Conclusiones.....79

**CAPITULO VI: RECOMENDACIONES**

Recomendaciones.....80

**CAPITULO VII: BIBLIOGRAFIA**

Bibliografía.....81

**ANEXO.....84**

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1: EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACETICA (TGO).....	62
TABLA 2: EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRUVICA (TGP).....	65
TABLA 3: EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT).....	67
TABLA 4: EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO).....	69
TABLA 5: EFECTO REGENERATIVO DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP).....	71
TABLA 6: EFECTO REGENERATIVO DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT).....	74
TABLA 7: CUADRO COMPARATIVO DE EFECTO PROTECTOR Y REGENERATIVO.....	77

## INDICE DE GRAFICOS

GRAFICO 1.....	63
GRAFICO 2.....	66
GRAFICO 3.....	68
GRAFICO 4.....	70
GRAFICO 5.....	72
GRAFICO 6.....	75
GRAFICO 7.....	78

## INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Hígado.....	7
FIGURA 2: Microfotografía del hígado.....	8
FIGURA 3: Célula hepática.....	9
FIGURA 4: Estructura del parénquima hepático.....	10
FIGURA 5: Mecanismo de acción del tetracloruro de carbono.....	19
FIGURA 6: Apio ( <i>Apium Graveolens</i> ).....	29
FIGURA 7: Taxonomía del apio.....	30
FIGURA 8: <i>Ratuss Norvergicus</i> .....	41
FIGURA 9: Extracción del extracto puro de apio ( <i>Apium Graveolens</i> ).....	58
FIGURA 10: Administración de extracto puro de Apio ( <i>Apium Graveolens</i> ).....	59

## RESUMEN

Se estudió el efecto protector y regenerativo del apio (*Apium Graveolens*) en ratas con daño hepático inducido por tetracloruro de carbono.

Para el presente estudio se utilizó un total de 42 ratas machos *Rattus norvegicus* de tres meses de edad, las cuales fueron distribuidas en ocho grupos de 5 ratas cada uno: grupo protector I y II, a los cuales se le administró 1.5 y 2.0 ml de extracto puro de apio por día respectivamente antes de inducir al daño hepático con tetracloruro de carbono, así mismo se contó con un grupo regenerativo I y II al que se le suministro 1.5 ml y 2.0 ml de extracto puro de apio después de producir el daño hepático. También se contó con dos grupos blanco que recibió como placebo 2.0 ml de agua destilada y finalmente un grupo control al que se le administro 0.5 ml de tetracloruro de carbono.

A lo largo del estudio se obtuvieron las tres determinaciones de transaminasas de TGO, TGP, GGT basales.

Se utilizó el método colorimétrico según Reitman y Frankel para la determinación de las transaminasas glutámica oxalacética (TGO) y transaminasas glutámica pirúvica (TGP) en suero y el método cinético Wiener, para la determinación de Gamma glutamiltranspeptidasa en suero.

Por los resultados obtenidos el tratamiento con mayor efectividad fue el administrado al grupo preventivo de 2.0 ml de extracto puro de apio ya que inducido el daño hepático este grupo presento una reducción altamente significativa en sus niveles de GGT de 35 a 19 U/ml a los cinco días de tratamiento. Y presento una ligera reducción no significativa de 35 a 16 U/ml al tercer día de tratamiento.

Los resultados de la observación histopatológica, mostraron que cuando el apio se administró previo al daño producido por el tetracloruro de carbono existe una disminución del desarrollo de necrosis celular de los hepatocitos y también se observa a las células de kupffer normales.

# CAPITULO I

## GENERALIDADES

### 1. INTRODUCCION

Debido a la gran cantidad de funciones que realiza el hígado, a menudo puede ser atacado por diferentes agentes como alteraciones embriológicas, metabólicas, infecciosas, depósito de sustancias tóxicas, daño tóxico directo a la célula por alcohol, disolventes, fármacos, etc. o formación de tumores benignos o malignos. (1)

Las enfermedades hepáticas tienen una importante prevalencia en Latinoamérica, de una manera similar a lo que ocurre en el resto del mundo. (2)

Según datos obtenidos por estudios realizados del IS/DGE/MINSA, las enfermedades hepáticas se encuentran entre las quince primeras causas de mortalidad, ya que por cada 100.000 habitantes se reportan 21.63 casos anuales. (3)

El Ministerio de Salud del Perú (2009), menciona que las enfermedades hepáticas son la sexta causa de mortalidad en el país. (3)

El uso de plantas medicinales con fines curativos es una práctica que se ha venido utilizando desde tiempo inmemorial. Estas tienen la mayoría de los antioxidantes, principalmente polifenoles y flavonoides, los cuales poseen grandes cantidades de antioxidantes. (4)(5)

El presente trabajo aborda el estudio de una hortaliza que se cultiva en nuestro país como es el caso del apio (*Apium graveolens*), que ha sido citada para el tratamiento de desórdenes hepáticos.

El apio contiene flavonoides, compuestos con actividad antioxidante y funciones biológicas diversas (vasodilatadores, anti carcinogénicos, antiinflamatorios, antibacterianos, inmuno-estimulantes, antivirales, etc.), entre los que cabe citar la miricetina, quercetina y kaempferol (flavonoles), y la luteolina y apigenina (flavonas).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El hígado es el órgano más representativo del organismo, debido a las complejas funciones que realiza, tales como, biotransformación de sustancias endógenas y exógenas, síntesis de proteínas, metabolismo energético y desintoxicación. Su unidad funcional es el hepatocito, que son células poligonales, de unos 20 a 30  $\mu\text{m}$  de diámetro, que se agrupan entre sí para formar placas anastomosantes de una a dos células de grosor. Estas células muestran variaciones en sus propiedades estructurales, histoquímicas y bioquímicas, según su localización dentro de los lobulillos hepáticos, por lo tanto, cualquier sustancia tóxica que afecte al hígado estará destruyendo o dañando hepatocitos, cuyo daño estructural o funcional se denomina hepatotoxicidad.(6)

El hígado es a menudo el órgano blanco para lesiones químicamente inducidas.

Primero, la mayoría de los xenobióticos se incorporan al cuerpo a través del aparato gastrointestinal y, después de la absorción, son transportados por la vena porta hepática al hígado, así el hígado es el primer órgano inundado por los productos químicos que se absorben en el tracto gastrointestinal. Un segundo factor es la alta concentración de enzimas metabolizantes de xenobióticos en el hígado, principalmente del sistema de monooxigenasa dependiente de citocromo P-450 (CYP). Así, muchas de las reacciones oxidativas que produce este sistema pueden inducir metabolitos activos que ocasionen lesiones en el hígado.

Las áreas del daño se manifiestan a menudo en la región centrolobulillar, y esta localización se ha atribuido, principalmente por la presencia la alta concentración del citocromo P-450 en esa área del hígado.

La exposición a altos niveles de tetracloruro de carbono puede causar daño del hígado, los riñones y el sistema nervioso central. Estos efectos pueden ocurrir después de ingerir o respirar tetracloruro de carbono, y posiblemente a través de contacto con la piel.

Actualmente el tratamiento con plantas medicinales, considerado una práctica de la medicina alternativa, está siendo cada vez más aceptada y su aceptación es más significativa en países desarrollados como el Reino Unido, alcanzando un auge insospechado. Desde tiempos remotos hasta la actualidad, se ha propuesto el uso de plantas medicinales con fines terapéuticos para problemas hepáticos dentro de la creencia popular.

Éstas plantas han sido utilizadas por la medicina folklórica como remedios caseros, y ya en la actualidad se han llegado a comprobar científicamente sus propiedades hepatoprotectoras en ratas con intoxicación hepática inducida por paracetamol, como es el caso del perejil (*Petroselinum sativum*), donde al mismo tiempo se comparó su eficacia con un hepatoprotector farmacológico (FHP: Purinor®).

Al término del período experimental, los animales fueron sacrificados y los resultados mostraron que el perejil ejerce mayor defensa que el FHP, frente a la acción nociva del paracetamol, evaluado por AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa) y GGT (gamma glutamil transferasa). Histopatológicamente, no se observó signos de necrosis severa en el grupo tratado con perejil, hecho que sí ocurrió con el grupo tratado solo con paracetamol y en el grupo al que se administró adicionalmente FHP,

Otro estudio de parecida metodología, demuestra que el extracto acuoso de boldo (*Peumus boldus*), ejerce un efecto protector hepático ya que se evidencia una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) en los niveles de transaminasas (TGP) entre grupos. El grupo control obtuvo 196.6 U/L (TGP) mientras que los

experimentales como máximo 55.6 U/L. En el análisis histopatológico de tejidos hepáticos, las muestras control evidencian signos de lesión hepática, degeneración grasa, congestión sinusoidal centrolobulillar y necrosis celular; sin embargo, los grupos experimentales no presentan signos de lesión celular y hay ausencia de inflamación. (Ochoa C., Granada C., Chapoñan M., Borja R., Borjas P., Ortiz J. y col., 2008)

En ratas intoxicadas con tetracloruro de carbono a dosis de 0.5 ml/Kg/2v/semana, se estudió el efecto hepatoprotector de *Rosmarinus officinalis* L. "romero". Donde se observó que existe diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) en la actividad de TGO y TGP de las ratas en los diferentes grupos de evaluación. Se aplicó tratamientos con extracto acuoso de *Rosmarinus officinalis* L. "romero" a dosis de 0.5 g/Kg/día, 1.0 g/Kg/día y un tratamiento con Hepabionta a dosis de 4.29 mg/Kg/día. Los resultados mostraron que el tratamiento a dosis de 1.0 g/Kg/día disminuyeron efectivamente los niveles de TGO y TGP, esto se debería a los principios activos de *Rosmarinus officinalis* L. "romero" como el ácido clorogénico, ácido oleoico, ácido ursólico, ácido cafeico, tiamina, niacina, taninos, etc, que regenerarían la citoarquitectura de los hepatocitos dañados por el tetracloruro de carbono. (Vásquez C., 2007)

Se evaluó la actividad protectora y curativa de *Erithroxylum coca* "coca" en ratas con daño hepático provocado por tetracloruro de carbono a dosis a 0.5 ml/kg/2v/semana. El grupo 1 con tratamiento preventivo, recibió extracto acuoso de *Erithroxylum coca* "coca" a dosis de 1.0/kg/día, previos a la inducción de insuficiencia hepática, mientras que a los grupos experimentales 2 y 3 (curativos), recibieron el extracto a diferentes dosis 0.5 y 1.0 g/kg/día respectivamente, después de producido el daño. Los resultados demostraron que sí existe diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) en la actividad de la TGO y TGP en los grupos experimentales 2 y 3, siendo este último la que respondió de manera más efectiva al tratamiento registrando los menores niveles de transaminasas en plasma y una mejoría de grado severo a moderado en la evaluación histológica del tejido hepático. (Byrne Y, Paredes C., 2010 )

En el Perú contamos con elapio (*Apium Graveolens*), una hortaliza, cuyas hojas y tallos, cumplen una función nutritiva y también se le

atribuyen propiedades hepatoprotectoras y medicinales por su acción alcalinizante, que neutraliza los ácidos del cuerpo; que se traduce principalmente en su acción diurética y digestiva. Su buen contenido de sodio le permite formar bilis en el hígado perezoso, disolver toxinas del cuerpo.

Motivadas por el impulso que hoy en día se da al empleo de recursos naturales, no deja de ser un aporte de interés, comprobar de forma científica si el apio (***Apium Graveolens***) efectivamente posee propiedades protectoras y regeneradoras a nivel hepático.

Por su parte, la literatura folclórica ha señalado al Apio (***Apium Graveolens***) como una hortaliza que permitiría bloquear el efecto tóxico de ciertas sustancias tóxicas como el tetracloruro de carbono, debido a los efectos protectores sobre las células hepáticas.

A pesar de tener una larga historia de saber popular, ha sido menospreciada por los profesionales de la salud en especial médicos. La información científica sobre la utilidad de las plantas, hace que el nutricionista como agente de salud, tome ventaja y se vea cada vez más obligado a tener un conocimiento serio y objetivo sobre la utilidad real de las mismas.

La nutrición como ciencia no se basa sólo en el aprovechamiento de los nutrientes, sino también involucra el punto de vista preventivo, como de curación y mejora de la calidad de vida. El nutricionista evoluciona según las demandas de la nueva era, se adapta a los nuevos desafíos y debe estar preparado para expandir sus conocimientos y así abarcar nuevos campos como la fitoterapia.

Por lo anteriormente mencionado este trabajo pretende contribuir a incrementar los conocimientos del nutricionista con la finalidad de que obtenga más herramientas a su favor y pueda plantear, en este caso, un enfoque terapéutico que coadyuve a solucionar diversas patologías hepáticas o a mejorar los efectos colaterales de la medicina convencional ortodoxa además de contribuir con el mantenimiento de la salud de nuestro pueblo más necesitado.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

1. Determinar el efecto protector y regenerador del extracto puro de Apio (*Apium graveolens*) en ratas con daño hepático inducido por tetracloruro de carbono.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Comparar los niveles de transaminasas (TGO transaminasa glutámico-oxalacética y TGP transaminasa glutámico-pirúvica) antes y después de haber suministrado el extracto puro de Apio (*Apium Graveolens*) e inducido el daño hepático con tetracloruro de carbono.
- 2) Comparar los niveles de transaminasas(TGO transaminasa glutámico-oxalacética y TGP transaminasa glutámico-pirúvica) antes y después de inducir el daño hepático con tetracloruro de carbono y suministrar el extracto puro del Apio (*Apium Graveolens*).
- 3) Evaluar el grado de daño histopatológico del hígado en los grupos experimentales.

### 4. HIPÓTESIS

El extracto puro de Apio (*Apium Graveolens*) disminuye los niveles de transaminasas TGO, TGP y GGT; debido al efecto protector y regenerador de la citoestructura del hígado de *Rattus norvegicus* con daño hepático inducido por tetracloruro de carbono.

# CAPITULO II

## MARCO TEORICO

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1. HÍGADO

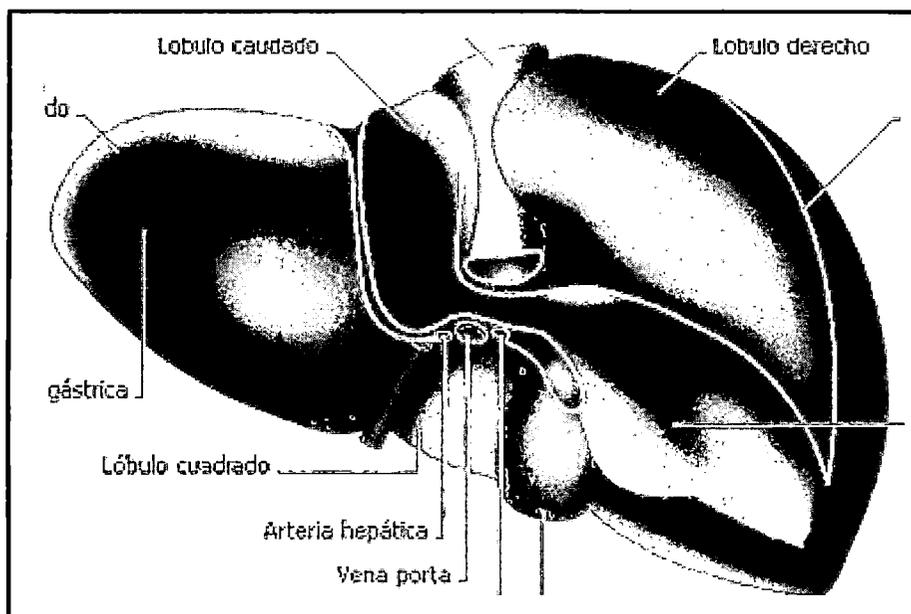


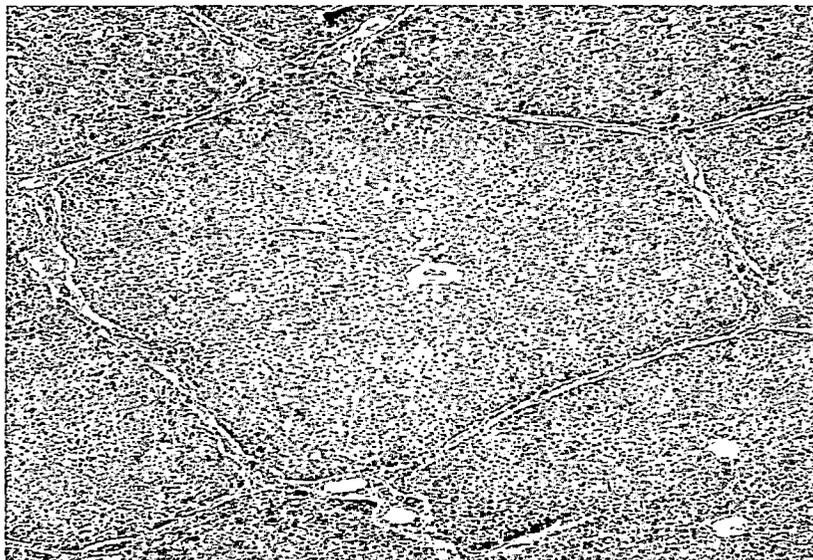
Figura 1: hígado

##### 2.1.1. SITUACIÓN

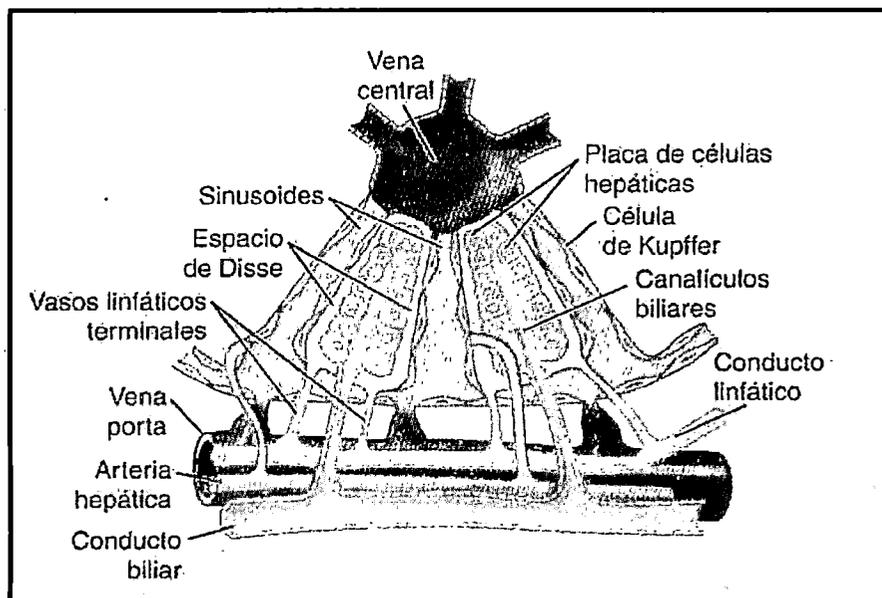
El hígado se localiza en casi la totalidad de la región del hipocondrio derecho, el epigastrio y una porción del hipocondrio izquierdo, llenando el espacio de la cúpula diafragmática, donde puede alcanzar hasta la quinta costilla, y se relaciona con el corazón a través del centro frénico, a la izquierda de la vena cava inferior.

## 2.1.2 HISTOLOGÍA HEPÁTICA

El tejido hepático es un tejido estable. Presenta una gran capacidad de regeneración en respuesta a estímulos externos, como lesiones o procesos tumorales. Sin embargo, las lesiones crónicas como el alcoholismo y las infecciones hepáticas implican una pérdida constante y prolongada del parénquima, sin la proliferación compensatoria necesaria. En consecuencia, el parénquima hepático es reemplazado por tejido fibroso y acúmulos de grasa, produciendo así cirrosis.



**FIGURA 2:**  
microfotografía  
a del hígado



**FIGURA 3:** célula hepática.

El parénquima hepático está formado por:

- **Lobulillos hepáticos:** son subunidades irregularmente hexagonales formadas por láminas fenestradas de hepatocitos que se disponen en forma radiada en torno a una vena central o vena centrolobulillar, ubicada en el centro del lobulillo.
- **Espacios porta o tríadas:** son áreas triangulares situadas en los ángulos de los lobulillos hepáticos, constituidas por un estroma conjuntivo laxo; contienen en su interior una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta, un capilar linfático y un conductillo biliar; la bilis producida por los hepatocitos se vierte en una red de canalículos dentro de las láminas de hepatocitos y fluye, en forma centrípeta al lobulillo, hacia los conductillos biliares de los espacios porta.
- **Sinusoides hepáticas:** son capilares que se disponen entre las láminas de hepatocitos y donde confluyen, desde la periferia de los lobulillos, las ramas de la arteria hepática y de la vena porta. En las sinusoides confluyen la circulación hepática y porta. Éstos drenan su contenido a la vena hepática central, de ésta a las venas hepáticas derecha e izquierda, y finalmente a la vena cava inferior.
- **Espacio de Disse:** es un estrecho espacio perisinusoidal que se encuentra entre la pared de las sinusoides y las láminas de hepatocitos, ocupado por una red de fibras reticulares y plasma sanguíneo que baña libremente la superficie de los hepatocitos. En el espacio de Disse se produce el intercambio metabólico entre los hepatocitos y el plasma donde se forma la abundante linfa hepática.
- **Células de Kupffer:** son macrófagos fijos pertenecientes al sistema fagocítico mononuclear que se encuentran adheridos al endotelio y que emiten sus prolongaciones hacia el espacio de Disse.

Su función es fagocitar eritrocitos envejecidos (en un 20%, y el 80% en el bazo) y otros antígenos. Además actúan como células presentadoras de antígeno.

- **Hepatocitos:** constituyen alrededor del 80 % de la población celular del tejido hepático. Son células poliédricas con 1 o 2 núcleos esféricos poliploides y un nucléolo prominente. Las membranas plasmáticas de dos hepatocitos contiguos delimitan un canaliculo donde es secretada la bilis.

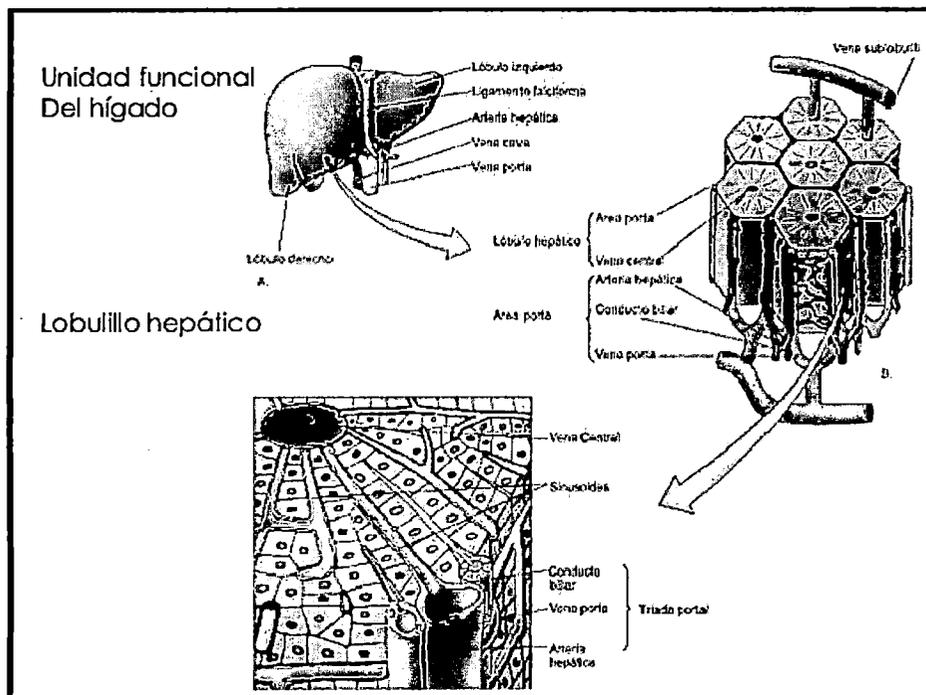


FIGURA 4: Estructura del parénquima hepático.

### 2.1.3 FISIOLÓGÍA DEL HÍGADO

El hígado ejecuta un gran número de funciones y entre las más importantes están el almacenamiento y biotransformación de las sustancias que recibe por medio del torrente circulatorio y el sistema portal. (7)

Normalmente biotransforma y acumula sustancias útiles en el organismo tales como la glucosa, en forma de glucógeno, aminoácidos, grasas y vitamina A y vitamina B12. (8) El hígado está muy propenso a sufrir daños por la exposición

a tóxicos debido a que los dos sistemas circulatorios pueden llevar hasta al hígado sustancias tóxicas o que se vuelven tóxicas con las transformaciones que tienen lugar en este órgano, a este proceso se le llama bioactivación. (8)

Algunas de las reacciones que sufren los tóxicos en el hígado de hecho los convierten en sustancias menos tóxicas o no tóxicas y más fáciles de excretar, a este proceso se le llama destoxificación. Para realizar sus funciones, el hígado cuenta con una gran cantidad de enzimas con funciones oxidativas y reductivas, entre las cuales se encuentran el sistema del citocromo de la proteína 450 (P-450), flavin-monooxigenasas, peroxidasas, hidroxilasas, esterasas y amidasas. (4) Otras enzimas también presentes son las glucuroniltransferasas, las sulfotransferasas, metilasas, acetiltransferasas, tioltransferasas. Todas estas enzimas tienen gran importancia en las biotransformaciones de los tóxicos. (8)

El hígado produce y regula la concentración de ciertas sustancias de la sangre. Las sustancias producidas o controladas en el hígado son las albúminas, el fibrinógeno y la mayoría de las globulinas y proteínas de la coagulación. Cuando hay descontrol de estas sustancias, el individuo se encuentra bajo defensas y susceptible a problemas de coagulación. Ejemplo de sustancias reguladas por el hígado son los azúcares y los aminoácidos. Cuando se retrasa una ingesta, el hígado utiliza su almacén de glucógeno para producir glucosa y de las proteínas de reserva para producir aminoácidos. El hígado también tiene una función exócrina, produce la bilis por medio de la cual se excretan al intestino un número considerable de metabolitos. (8)

#### **2.1.4 FUNCIONES DEL HIGADO**

- **METABOLISMO DE HIDRATOS DE CARBONO**

El hígado reviste importancia especial en el mantenimiento de la glucemia normal. Cuando este parámetro es bajo, el hígado puede desdoblar el glucógeno en glucosa, que libera en el torrente sanguíneo. Además, esta glándula puede convertir ciertos aminoácidos, ácidoláctico

y otros azúcares, como la fructuosa y galactosa, en glucosa. Si la glucemia es alta, como ocurre justo después de una comida, el hígado convierte la glucosa en glucógeno y triglicéridos para su almacenamiento.

- **METABOLISMO DE LOS LIPIDOS**

Los hepatocitos almacenan ciertos triglicéridos; desdoblan los ácidos grasos para generar ATP; sintetizan lipoproteínas, que transportan ácidos grasos, triglicéridos y colesterol hacia las células y desde éstas; sintetizan colesterol, y lo usan en la producción de sales biliares.

- **METABOLISMO DE LAS PROTEINAS**

Los hepatocitos desaminan (separan el grupo amino,  $\text{NH}_2$ ) los aminoácidos, de modo que puedan utilizarse para la producción de ATP o convertirse en hidratos de carbono o grasas. Luego, el amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) tóxico resultante se transforma en urea, mucho menos tóxica, que se excreta en la orina. Además, los hepatocitos sintetizan muchas proteínas plasmáticas, como las globulinas alfa y beta, albumina, protrombina y fibrinógeno.

- **PROCESAMIENTO DE FÁRMACOS, HORMONAS Y OTRAS SUSTANCIAS.**

El hígado puede destoxificar sustancias como el etanol o excretar, en la bilis, fármacos como penicilina, eritromicina y sulfonamidas. Además, modifica químicamente o excreta las hormonas tiroideas y esteroideas, como estrógenos y aldosterona.

- **EXCRECIÓN DE BILIRRUBINA**

Como se mencionó, la bilirrubina obtenida del grupo hem de eritrocitos viejos se absorbe en el hígado desde la sangre y se secreta en la bilis. Gran parte de la bilirrubina de la bilis se metaboliza en el intestino delgado por acción de bacterias y se eliminan en las heces.

- **SÍNTESIS DE SALES BILIARES**

Se utilizan en el intestino delgado para la emulsión y absorción de lípidos, colesterol, fosfolípidos y lipoproteínas.

- **ALMACENAMIENTO**

Además de glucógeno, el hígado es un sitio importante de almacenamiento de ciertas vitaminas (A, B12, D, E y K) y minerales (hierro y cobre), que libera cuando se necesitan en otras partes del cuerpo.

- **FAGOCITOSIS**

Las células reticuloendoteliales estrelladas (o de Kupffer) del hígado fagocitan a los eritrocitos y leucocitos viejos, así como a ciertas bacterias.

- **ACTIVACIÓN DE LA VITAMINA D**

Piel, hígado y riñones participan en la síntesis de la forma activa de la vitamina D. (8)

### **2.1.5 CAPACIDAD FUNCIONAL DEL HÍGADO**

La función hepática no puede medirse con porcentajes; no hay exámenes que nos permitan establecer cuál es el porcentaje de hígado sano. Se sabe que una persona sana puede tolerar resecciones de más de la mitad del hígado sin problemas. El hígado tiene la particularidad de regenerarse luego del daño causado por agentes externos o por una cirugía. (9)

Mediante volumetría hepática (técnicas radiológicas para medir el volumen hepático) se ha propuesto que se puede resecar (sacar) hasta dejar el 26% del volumen del hígado residual antes de tener riesgo de insuficiencia hepática post-operatoria. Es así que habitualmente se acepta que 1/3 (33%) del volumen hepático es lo necesario para sobrevivir. (9)

## 2.1.6 ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Las enfermedades hepáticas son:

- **Hepatitis:** Inflamación de las células hepáticas.
- **Hígado graso:** Es la condición de la enfermedad en la que se ve la deposición pesada grasa en el hígado.
- **Cirrosis hepática:** Es la presencia de tejido fibroso en lugar de las células hepáticas muertas.
- **Absceso hepático:** Es el trastorno que se caracteriza por la presencia de pus en los tejidos del hígado.
- **La insuficiencia hepática aguda:** Es la enfermedad del hígado caracterizada por la disfunción súbita de los tejidos del hígado. (10)
- **El cáncer de hígado:** Es la presencia de células cancerígenas en el hígado.
- **La enfermedad de Wilson:** Esta es una enfermedad hereditaria mejora retener de cobre en el cuerpo.
- **Cirrosis biliar primaria:** Afecta los pequeños conductos biliares.
- **Obstrucción del conducto biliar:** también causa enfermedades del hígado.
- **El síndrome de Budd-Chiari:** tiene el síntoma de obstrucción de la vena hepática.
- **La hemocromatosis:** es la enfermedad hereditaria provoca la acumulación de hierro en el cuerpo y finalmente provoca daños en el hígado.
- **Enfermedad del hígado inducida por fármacos:** es la enfermedad del hígado causada por la ingesta de medicamentos farmacológicos, pueden ser recetados por el médico o automedicados.
- **Colangitis esclerosante primaria:** es una enfermedad inflamatoria de la vía biliar. El síndrome de Gilbert es un hígado que se encuentran muy raramente. (11)

## **2.2. HEPATOTOXICIDAD**

La hepatotoxicidad, también llamada enfermedad hepática tóxica inducida por drogas implica daño sea funcional o anatómico del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos. El hígado está especialmente expuesto a toxicidad por razón de su función en la biotransformación, metabolismo y eliminación de agentes potencialmente tóxicos. Ciertos productos medicinales, al tomarse en dosis elevadas o por un largo periodo de tiempo causan daños celulares, aunque la hepatotoxicidad es por lo general independiente de la concentración del fármaco, es decir, algunas drogas pueden causar daño hepático aún en dosis terapéuticas. La hepatotoxicidad puede ser causada por elementos naturales, remedios caseros o industriales, entre otros. Todo producto causante de daño al hígado se conoce como hepatotoxina. (12)

Existen más de 900 drogas que se han implicado en el daño hepático y es la razón más frecuente para retirar un medicamento del mercado. Muchos elementos químicos causan daño subclínico, es decir, que no se manifiesta con alguna sintomatología y que se presentan solo con resultados anormales de las enzimas hepáticas. La hepatotoxicidad es responsable de un 5% de todos los ingresos hospitalarios y un 50% de todas las causas de insuficiencia hepática aguda. (12)

### **2.2.1. MECANISMO DE DAÑO HEPATICO**

Muchas drogas son retiradas del mercado debido a un descubrimiento tardío de hepatotoxicidad. Debido a su metabolismo peculiar y a su cercana relación con el tracto gastrointestinal, el hígado es tremendamente susceptible a las injurias tóxicas. Cerca de un 75% de la sangre que llega al hígado viene directamente de los órganos gastrointestinales y el bazo por medio de la vena porta, el cual trae drogas y xenobióticos de forma concentrada. Son varios los mecanismos responsables bien sea de la inducción del daño hepático o de empeorar un proceso dañino. (13)

Muchos compuestos dañan a la mitocondria, un orgánulo intracelular que produce energía. Su disfunción libera una excesiva cantidad de oxidantes que, a su vez, causan daño a la célula hepática. La activación de algunas enzimas en el sistema citocromo P450, tales como el CYP2E1 también conllevan a estrés oxidativo. Las lesiones a los hepatocitos y a las células del conducto biliar producen acumulación de bilis dentro del hígado. Ello promueve la aparición de daño adicional hepático. (13)

Las células que no pertenecen al parénquima hepático, como las células de Kupffer, células almacenadoras de grasa o células de Ito y leucocitos pueden tener un papel en estos mecanismos tóxicos. (13)

### **2.2.2 FACTORES QUE PREDISPONEN AL HÍGADO A SUFRIR TOXICIDAD**

Son varios los factores que intervienen, entre ellos destacamos tres, cuya combinación expone al hígado a la toxicidad:

- Recibe una gran cantidad de sangre que puede ser portadora de tóxicos, sobre todo la vena portal que transporta los xenobióticos absorbidos en el tracto gastrointestinal (vía de ingreso de los xenobióticos que penetran al organismo por vía oral).
- La elevada capacidad de biotransformación y diversas concentraciones de oxígeno hacen que tengan lugar tanto reacciones de reducción como de oxidación de diversos xenobióticos.
- La función excretora que hace que se concentren xenobióticos. (13)

### **3.3 HEPATOTÓXICOS**

Las sustancias hepatotóxicas son:

- El tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>)
- El cloruro de vinilo (VC)
- Los solventes orgánicos: la dimetilformamida, trinitrotolueno (TNT)
- Los metales pesados: como el Hg
- Hierro y otros metales de transición: tales como cobre, vanadio, níquel, entre otros. (14)

Entre los medicamentos que producen hepatotoxicidad tenemos: metotrexato, bebidas alcohólicas, ron, whisky, sake, vodka, etc, isoniazida, paracetamol o acetaminofén (más de 8 pastillas de 500 mg en 7 horas), aspirina en dosis elevadas, su antídoto N-acetil cisteína, fluconazol, tamoxifeno, glucocorticoides, bloqueantes de los canales de calcio, benceno, amiodorona, cocaína, antivirales, ácido valpróico, hongos venenosos, tolueno, amoxicilina + ácido clavulánico, pirazinamida. (14)

Hay muchos más productos, lo que sucede, es que es el hígado el encargado de metabolizar la gran mayoría de drogas que entran al organismo, por lo cual, el grado de hepatotoxicidad, también va a depender de la cantidad ingerida, si es intoxicación leve, aguda, crónica. Otro factor para la hepatotoxicidad también es la edad, fisiopatologías, situaciones de estrés. (15)

### **2.3.1 TETRACLORURO DE CARBONO (CCL<sub>4</sub>)**

Pertenece al grupo de los hidrocarburos halogenados, es poco soluble en agua y su descomposición térmica produce Fosgeno (Cl<sub>2</sub>CO), el cual es un tóxico respiratorio. Se usa como disolvente (aceites, grasas, ceras y limpieza en seco) y, aunque se usa poco por sus propiedades cancerígenas, es quizás el hepatotóxico mejor estudiado y conocido entre aquellos xenobióticos que se sabe causan daño hepático. (16)

Es un organoclorado, no inflamable, antiguamente utilizado como extintor y en la producción de refrigerantes, pero actualmente abandonado debido a su toxicidad. Es un líquido incoloro de olor ligeramente dulce. Se obtiene haciendo pasar cloro (Cl<sub>2</sub>) por sulfuro de carbono (S<sub>2</sub>C), en presencia de pentasulfuro de antimonio, y separando el tetracloruro de carbono del monocloruro de azufre formado (p.eb. 135,6 °C) por destilación fraccionada. Puede encontrarse en pequeñas cantidades en el aire. (16)

#### **2.3.1.1 Toxicidad**

El cloruro de carbono puede entrar al cuerpo por vía endógena o exógena, ya sea por vía inhalatoria o aspirado, por absorción a través de la piel y mucosas, por vía ocular, por vía oral o por heridas abiertas sin cicatrizar. Se elimina por orina o exhalación. Si uno hubiese ingerido depresores del sistema nervioso

central como diazepam o clonazepam, o una ingesta abusiva de alcohol, el cuadro clínico se vería mucho más comprometido, pudiendo ocasionar la muerte por falla hepática grave llegando a mostrar una gráfica plana o paro cardiorrespiratorio. (16) Asimismo es un cancerígeno conocido, y puede ser causa de leucemia linfocítica, tricoleucemia, cirrosis y cáncer de hígado y cáncer de pulmón. Todos estos daños son irreversibles. Afecta al sistema nervioso siendo depresor del mismo y conllevando leves alucinaciones. También, dependiendo la cantidad ingerida, puede causar mareos, visión borrosa, desmayos, vértigo, vómitos, arcadas, graves alucinaciones con pérdida del conocimiento, bajada en la presión arterial, aumento de la temperatura corporal, fiebres, delirios, agresividad, estados sedativos similares al del coma y dolores de cabeza.(16)

### **2.3.1.2 Mecanismo de acción del tetracloruro de carbono**

La vía de ingreso puede ser respiratoria, por inhalación de vapores, digestiva, o piel, concentrándose posteriormente en el tejido adiposo. Aproximadamente el 50% de la dosis absorbida se excreta a través de los pulmones sin metabolizar, y la mayor parte del otro 50% restante se metaboliza en el hígado. Tiene una vida media muy prolongada en el cuerpo. (17) Es un anestésico capaz de causar la muerte por depresión del SNC.

Asimismo es un potente tóxico hepático y renal. En el hígado altera la capacidad de los hepatocitos para ligar los triglicéridos a las lipoproteínas transportadoras, originando acumulación intracelular de lípidos y degeneración grasa. Se forman metabolitos extremadamente tóxicos, que originan muerte celular y necrosis hepática centro lobulillar, mediado por el sistema enzimático microsomal citocromo P450. La lesión renal ocurre por efecto directo del tetracloruro de carbono sobre el túbulo proximal y el asa de Henle, desencadenando una necrosis tubular aguda. Otros efectos atribuidos a la exposición crónica a este tóxico son: dermatitis por destrucción de la grasa de la piel, polineuritis, déficit visual, parkinsonismo, depresión de médula ósea. (17)

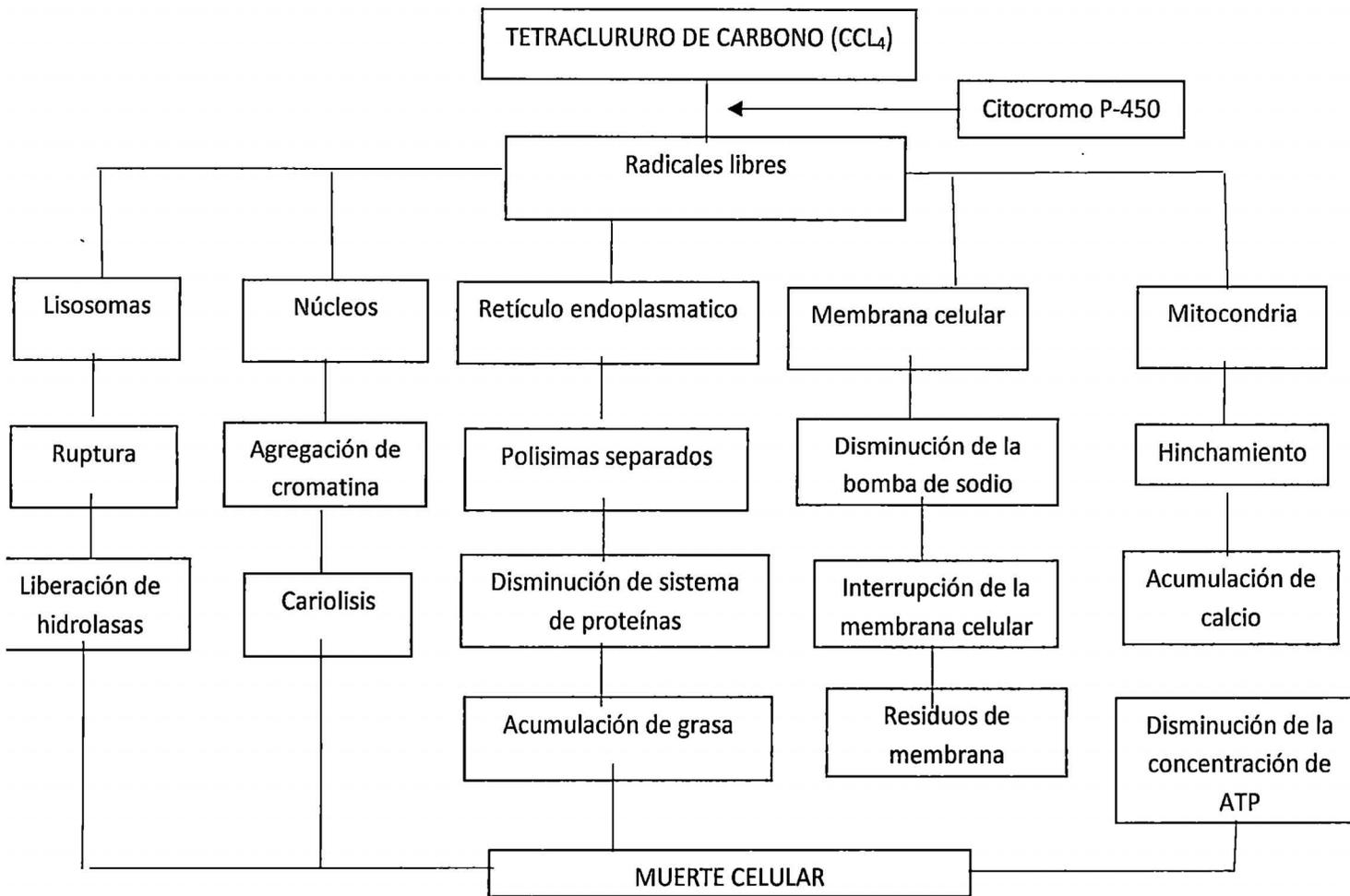


FIGURA 5: mecanismo de acción del tetracloruro de carbono

### 2.3.1.3 Efectos del tetracloruro de carbono en la salud

La exposición a altos niveles de tetracloruro de carbono puede causar daño del hígado, los riñones y el sistema nervioso central. Estos efectos pueden ocurrir después de ingerir o respirar tetracloruro de carbono, y posiblemente a través de contacto con la piel.

### 2.3.1.4 Trastornos histopatológicos por tetracloruro de carbono

El tetracloruro de carbono que es una sustancia lipoquímica que tiene afinidad por las grasas lo hidroliza a las grasas, se libera y forma el tricloruro de mercurio produciéndose una permeabilidad de la membrana con signo radical. Pueden intoxicarse por la aspiración del tetracloruro de carbono en el

hepatocito empieza a alterarse la membrana celular porque como es lipofílica se va diluyendo hidrolizando, se hace permeable y la célula se va hinchando. (17)

Lesiones Reversibles o degeneraciones: Es la lesión subletal o submortal con las siguientes alteraciones estructurales y bioquímicas pero una vez quitado el estímulo la célula vuelve a la normalidad, vuelve a vivir si se le da O<sub>2</sub> y se le quita el tetracloruro de carbono, la célula vuelve a la normalidad, pero si se lesiona el lisosoma ya no se llama degeneración se llama necrosis. (17)

### **2.3.1.5 Clases de degeneración celular**

**I. Tumefacción celular:** es cuando las células se cargan de agua, se hinchan de agua produciendo una acidofiliacitoplásmica, la célula se va hinchando por la permeabilidad; los órganos afectados son corazón, riñón, hígado, músculo esquelético, piel y mucosas. (17)

**II. Degeneración vacuolar o hidrópica:** es el proceso que sigue a la tumefacción celular donde la célula empieza a tener en su citoplasma vacuolas, espacios o huecos por aumento de agua, esas vacuolas son organitos membranosos intracitoplasmáticos que se han dilatado por el agua, las causas son las mismas hipoxia, anoxia, intoxicación por tetracloruro de carbono, la fiebre prolongada, infección, el herpes de la hepatitis, la hipotaxemias cuando hay pérdidas de potasio, sudoraciones, diarreas, vómitos.

En ambas degeneraciones el órgano afectado aumenta de volumen, de peso por ej. El hígado se agrandará aumentando el peso por el agua y se cura el Herpes con antiviral y así vuelven las células a la normalidad, también la fiebre con un antitérmico, es decir la degeneración es reversible, la célula vuelve a la normalidad y no se destruye. (17)

**III. Degeneración grasa:** llamado también infiltración grasa, metamorfosis grasa o esteatosis grasa, porque: la degeneración grasa, es la alteración del metabolismo de los lípidos en una célula lesionada. (17)

## 2.4 TRANSAMINASAS HEPATICAS

Las transaminasas son unas enzimas, principalmente localizadas en el hígado. Para determinar las transaminasas es necesario un análisis de sangre. Es una prueba sencilla que lo único que requiere es una extracción de sangre del paciente en ayunas y que generalmente se extrae de una vena del antebrazo. Previamente a la extracción es necesario que el paciente, unos días antes, haga una dieta en la que no sobrecargue el hígado, no tomando alcohol, escasas proteínas y grasas, y también es importante no realizar esfuerzos físicos importantes. (18)

En el organismo las enzimas permiten, por ejemplo, transformar sustancias. Dentro del grupo de las transaminasas las más importantes, ya que nos pueden indicar a través de un análisis de sangre que algo pasa en el organismo.

Existen dos tipos; transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), transaminasa glutámico- piruvica (TGP).

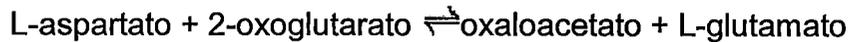
### 2.4.1 TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)

Es una enzima que utiliza Alanina como sustrato, esta es una enzima con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y musculo, es decir, es una aminotransferasa más específicamente hepática que la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), aparece más elevada en las enfermedades hepáticas que en otras, por eso el cociente ALT/AST (o GPT/GOT) será mayor de 1 en ciertas enfermedades hepáticas como la hepatitis vírica. Al contrario aparece menor de 1 en enfermedades crónicas como la cirrosis hepática, enfermedad hepática alcohólica, congestión hepática o tumores hepáticos. (19)



## 2.4.2 TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)

Es una enzima que utiliza ácido aspártico como sustrato, esta es una enzima con gran concentración en el corazón, hígado y músculos, cuando hay una lesión de estos órganos la enzima es liberada a la sangre y aparece elevada en sangre. Esta enzima nos sirve como indicativo de la evaluación de la enfermedad.



## 2.4.3 LA GAMMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA (GGT)

La GGT está presente en las membranas celulares de muchos tejidos, incluyendo los riñones, el conducto biliar, páncreas, hígado, bazo, corazón, cerebro, y las vesículas seminales. Se incrementan en una gran cantidad de trastornos que afectan el drenaje de la bilis, como cuando existe un tumor que bloquea el conducto normal de la bilis, o en una enfermedad hepática causada por las drogas, que ocasiona un bloqueo del flujo de la bilis en los canales más pequeños dentro del hígado.

Su rol principal es en el metabolismo del glutatión mediante la transferencia de la fracción glutamil a una variedad de moléculas aceptoras como el agua, algunos L-aminoácidos y péptidos, dejando el producto cisteína para preservar la homeostasis intracelular del estrés oxidativo. (19) En general la reacción es:



## 2.4.4 FOSFATASA ALCALINA

La fosfatasa alcalina puede hallarse también en otros órganos, como hueso, placenta e intestino. Por esta razón la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) se utiliza como prueba suplementaria para asegurarse de que el incremento en la fosfatasa verdaderamente proviene del sistema biliar o del hígado. (19)

#### **2.4.5 NIVELES NORMALES DE TRANSAMINASAS**

- Los niveles normales de ASAT en sangre son: 5-40 U/ml.
- Los niveles normales de ALAT son: 5-30 U/ml. Cuando realizamos un análisis de sangre la proporción que nos encontramos de ASAT en relación con ALAT es: ASAT/ ALAT: 1/3.

Se utilizan en la clínica para la confirmación diagnóstica del infarto agudo de miocardio (junto con la determinación de otras sustancias) y para el estudio de enfermedades hepáticas o musculares. (19)

#### **2.4.6 AUMENTO DE LAS TRANSAMINASAS**

Las causas más frecuentes son las:

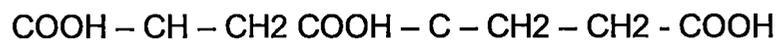
- Enfermedades del hígado: Destacan las hepatitis, el excesivo consumo de alcohol, cirrosis y todas aquellas enfermedades en las que se depositan sustancias en el hígado de forma excesiva, como la grasa (esteatosis hepática o hígado graso).
- Enfermedades del páncreas: Cuando se inflama el páncreas, ya sea por el alcohol o por infecciones víricas, se produce también un aumento de las transaminasas.
- Enfermedades del corazón: Es muy frecuente la elevación de las transaminasas en el infarto agudo de miocardio y en la insuficiencia cardíaca aguda.
- Alteraciones musculares: Sobre todo, cuando hay destrucción de nuestros músculos por quemaduras, ejercicio excesivo etc. (19)

Podríamos enumerar más causas de elevación de transaminasas pero las anteriores son las más frecuentes y sería excesivo añadir una lista de 20 enfermedades más y encima poco frecuentes que producen un aumento de estas enzimas. (19)

#### 2.4.7 DETERMINACION DE TGO/TGP EN SUERO

La administración de un aminoácido con nitrógeno isotópico va seguida de la aparición de dicho nitrógeno en numerosos aminoácidos de las proteínas tisulares; es decir, el organismo utiliza el nitrógeno de un aminoácido para las síntesis de otros. Esta reacción general de traspaso de nitrógeno de uno a otro aminoácido se denomina transaminación y en ella participan un aminoácido y un cetoácido. (19) Las reacciones de transaminación más frecuentes son aquellas en las que participa en alfa-cetoglutarato cuya aminación produce glutamato. Por consiguiente, casi todos los aminoácidos pueden ceder grupo amino al alfa-cetoglutarato, a través de una reacción de transaminación para formar el cetoácido correspondiente y glutamato.

La reacción es de la siguiente forma:



La reacción precedente corresponde a la catalizada por la Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP) siendo igual para la que cataliza la Transaminasa Glutámico Oxaloacética (TGO), solamente cambiando el aminoácido por aspartato y el cetoácido por oxaloacetato, es por eso que se les llama también AlaninoAminotransferasa (ALAT) y AspartatoAminotransferasa (ASAT), respectivamente, por el aminoácido utilizado. (19)

#### 2.4.8 EXPLICACIÓN DE LA REACCIÓN BIOQUÍMICA

La TGO y la TGP son importantes en la clínica y su aumento se debe a un proceso necrótico en órganos con alta funcionalidad como lo es el hígado y el miocardio. En lesiones hepáticas aumentan ambas transaminasas en el suero; cuando sobreviene la mejoría clínica ambas descienden en forma paralela, y si aparece una recaída, las dos suben nuevamente. Sus modificaciones son muy precoces y se puede hacer el diagnóstico de la hepatitis hasta 3 semanas antes de la aparición de los síntomas y signos clínicos. (19)

Las transaminasas también se elevan en casos de cirrosis e ictericia por obstrucción; en las ictericias por lesión hepatocelular, su elevación es muy marcada, coincidiendo con una elevación muy baja o nula de fosfatasa alcalina,

mientras en las obstrucciones las transaminasas suben de modo discreto y la fosfatasa alcalina se encuentra elevada.

El tejido miocárdico es muy rico en TGO y el ascenso de esta enzima acompaña a los procesos destructivos del corazón; sube al máximo entre las 12 y 48 horas y suele volver a lo normal a los 4 ó 7 días. El ascenso es, en general, proporcional a la extensión del infarto; a veces da datos positivos en casos con datos electrocardiográficos de difícil interpretación, pero tiene el inconveniente de elevarse en diversos cuadros, sobre todo en la congestión hepática. (19)

#### **2.4.9 CAUSAS DE AUMENTO DE LA TGO Y TGP**

Aunque estas enzimas se encuentran en todos los tejidos, se relacionan preferentemente, en los procesos de escape de enzimas del miocardio o el hígado. Estas enzimas siempre están presentes en el suero pero en concentraciones muy bajas, por lo tanto su elevación nos indicaría que hay un proceso anormal en estos órganos, lo cual las hace muy útiles en los diagnósticos. (19)

#### **2.4.10 PRODUCCIÓN DE TRANSAMINASAS**

TGO y TGP normalmente es encontrado en una diversidad de tejidos inclusive el hígado, corazón, músculos, riñones, y cerebro. Es liberado en la sangre cuando cualquiera de estos tejidos se encuentra con algún problema. Por ejemplo, su nivel en la sangre sube con ataques de corazón y con desordenes en los músculos. Por lo tanto no es un indicador altamente específico de daño en el hígado.

Las transaminasas se encuentran en su mayor parte en el hígado. No son producidas exclusivamente por el hígado, pero es donde se encuentran más concentradas. Son liberadas en la circulación sanguínea como resultado de daño hepático. Sirve entonces como un indicador bastante específico del estado del hígado. (21)

#### **2.4.11 ELEVACIÓN DE TGO Y TGP**

TGP y TGO son indicadores sensibles de daño hepático en diferentes tipos de enfermedades. Más debe ser enfatizado que tener niveles más altos que lo normal de estas enzimas no indica, necesariamente, una enfermedad hepática establecida. Ellas pueden indicar algún problema o no. La interpretación de los niveles altos de TGO e TGP depende del cuadro clínico en general y así lo mejor es que esto sea determinado por médicos experimentados en hepatología. (20)

Los niveles de estas enzimas no miden a extensión de daño en el hígado o muestran un pronóstico de la marcha futura. Así, los niveles de TGO y TGP no pueden ser usados para determinar el grado de daño hepático o indicar el futuro. En pacientes con hepatitis A aguda, las TGO y TGP son muy altos (algunas veces alcanzan millares de unidades), pero la mayoría de estos pacientes con la hepatitis A recupera completamente el hígado, no quedando ningún daño. (20)

En la hepatitis C solo es observada una pequeña elevación en las TGO y TGP, siendo que algunos de estos pacientes pueden haber avanzado para una enfermedad crónica con fibrosis o cirrosis. (22)

#### **2.4.12 ENFERMEDADES QUE CAUSAN NIVELES DE TRANSAMINASAS ANORMALES**

Son encontrados niveles más altos de TGO y TGP en desórdenes que causan la muerte de numerosas células (necrosis hepática extensa). Esto acontece en las hepatitis agudas A y B, en el daño pronunciado infligido por toxinas como la de una sobredosis de acetaminofén o cuando el hígado es privado de sangre fresca que trae oxígeno y nutrientes. Las transaminasas en estas situaciones pueden variar de diez veces los límites superiores a lo normal para millares de unidades por mililitro. (23) Moderadas elevaciones de las transaminasas son comunes. Ellas son encontradas frecuentemente en pruebas de sangre de rutina en individuos saludables. Los niveles de las transaminasas en tales casos normalmente se sitúan entre 2 veces los límites superiores a lo normal y varias centenas de unidades. Es siempre importante hacer la media de los

últimos cuatro resultados encontrados, para saber al cierto como están las transaminasas. (23)

La causa más común de moderadas elevaciones de estas enzimas es el hígado graso (esteatosis). La causa más frecuente de hígado graso es el abuso de alcohol. Otras causas de hígado graso pueden ser la diabetes y la obesidad. La hepatitis C también está se tornando una causa importante de elevaciones de las transaminasas. (23)

## **2.5 PERFIL HEPÁTICO**

Las pruebas clínicas o de laboratorio son eficaces para el diagnóstico de la actividad del hígado, entre los exámenes de sangre realizados más comúnmente se incluyen los siguientes:

### **2.5.1 Examen de bilirrubina sérica**

Este examen mide los niveles de bilirrubina en la sangre. La bilirrubina es producida por el hígado y es excretada en la bilis. Los niveles elevados de bilirrubina a menudo indican una obstrucción del flujo biliar o un problema en el procesamiento de la bilis por parte del hígado. (24)

### **2.5.2 Examen de albúmina sérica**

Este examen se usa para medir el nivel de albúmina (una proteína presente en la sangre) y contribuye al diagnóstico de la enfermedad del hígado. (24)

### **2.5.3 Examen de fosfatasa alcalina sérica**

Este examen se usa para medir el nivel de fosfatasa alcalina (una enzima) en la sangre. La fosfatasa alcalina se encuentra en muchos tejidos, con una mayor concentración en el hígado, el tracto biliar y los huesos. Este examen puede realizarse para evaluar el funcionamiento del hígado y para detectar lesiones del hígado que pueden causar obstrucción biliar, como tumores o abscesos. (24)

### **2.5.4 Aminotransferasas séricas (transaminasas)**

Esta enzima se libera de las células dañadas del hígado. (24)

### **2.5.5 Examen de tiempo de protrombina (su sigla en inglés es PTT)**

El examen de tiempo de protrombina mide el tiempo que tarda la sangre para coagular. La coagulación de la sangre requiere vitamina K y una proteína fabricada por el hígado. La demora en la coagulación puede ser un indicador de enfermedad del hígado o de otras deficiencias de los factores de coagulación específicos. (24)

### **2.5.6 Examen de alaninaaminotransaminasa (su sigla en inglés es ALT)**

Este examen mide el nivel de alaninaaminotransferasa (una enzima hallada predominantemente en el hígado) que se libera al torrente sanguíneo como consecuencia de un daño celular agudo del hígado. Este examen puede realizarse para evaluar la función del hígado y, o para evaluar el tratamiento de una enfermedad aguda del hígado, como la hepatitis. (24)

### **2.5.7 Examen de aspartatoaminotransaminasa (su sigla en inglés es AST)**

Este examen mide el nivel de aspartatoaminotransaminasa (una enzima que se encuentra en el hígado, riñones, páncreas, corazón, sistema músculo esquelético y glóbulos rojos) que se libera al torrente sanguíneo cuando existen problemas en el hígado o el corazón. (24)

### **2.5.8 Examen de gamma-glutamiltanspeptidasa**

Este examen mide el nivel de gamma-glutamiltanspeptidasa (una enzima que se produce en el hígado, el páncreas y el tracto biliar). Este examen suele realizarse para evaluar la función del hígado, obtener información acerca de las enfermedades del hígado y detectar la ingestión de alcohol. (24)

### **2.5.9 Examen de lactato deshidrogenasa**

Este examen detecta el daño tisular y contribuye al diagnóstico de las enfermedades del hígado. El lactato deshidrogenasa es un tipo de proteína (también llamada isoenzima) que participa en los procesos metabólicos del organismo. (24)

### **2.5.10 Examen de 5'-nucleotidasa**

Este examen mide los niveles de 5' -nucleotidasa (una enzima específica del hígado). El nivel de 5' -nucleotidasa se encuentra elevado en las personas con enfermedades del hígado, especialmente en las enfermedades asociadas con la colestasis (alteración en la formación de bilis u obstrucción del flujo biliar). (24)

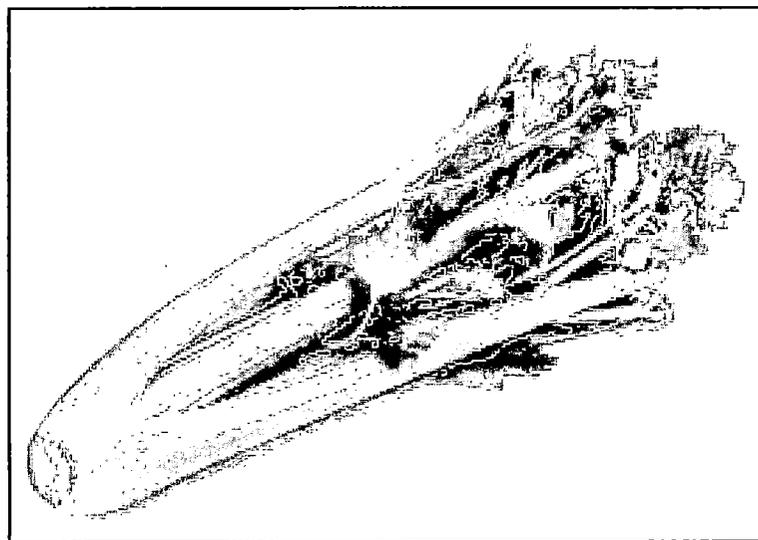
### **2.5.11 Examen de alfa-fetoproteína**

La alfa-fetoproteína (una proteína de la sangre específica) es producida por los tejidos fetales y por los tumores. Este examen puede realizarse para monitorear la efectividad de la terapia en algunos cánceres, como los hepatomas. (24)

### **2.5.12 Examen de anticuerpos mitocondriales**

La presencia de estos anticuerpos puede indicar cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa y algunos trastornos autoinmunológicos. (24)

## **2.6 APIO (*Apium graveolens*)**



**FIGURA 6:** Apio ( *Apium Graveolens*)

## 2.6.1 TAXONOMÍA

TAXONOMIA DEL APIO	
REINO	PLANTAE
SUB REINO	TRACHEOBIONTA
DIVISION	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE	ASTERIDAE
ORDEN	APIALES
FAMILIA	APIACEAE
GENERO	APIUM
ESPECIEL	APIUM GRAVEOLENS

**FIGURA 7:** Taxonomía del apio

## 2.6.2 ORIGEN

El apio es originario del Mediterráneo y Asia. Esta planta fue mencionada por primera vez, en escritos que datan de 850 a.C. (25) Antiguamente se usó como hierba medicinal por los egipcios y romanos, luego los italianos consiguieron quitarle el sabor amargo. Fue hasta en el siglo XVII que se le dio uso como alimento. (26)

## 2.6.3 DESCRIPCION

Es una herbácea de raíz fuerte, a veces engrosada, hojas con peciolo largo, acanalado, radial; hojas divididas, verde claro o verde oscuro; inflorescencias en umbela, flores pequeñas, blancas, semillas oscuras, olor característico.

El apio es una planta herbácea, de la familia de las umbelíferas, usada como alimento, condimento y remedio.

Desde que se planta hasta que se recolecta tiene una duración aproximadamente de unos 4 meses.

- DISTRIBUCION: costa, sierra y amazonia
- SITUACION: cultivado e introducido de Europa

#### 2.6.4 MORFOLOGÍA

De las variedades de apio, la más utilizadas y famosas es el *Apium Graveolens* Dulce. Luego tenemos el Apio nabo. El apio pertenece a la familia de las Umbelíferas.

Para crecer, el apio necesita de un clima templado. No soporta el frío del invierno y necesita luz. Un 30%, que se comercializa es de apio blanco y un 70% de apio verde. (27)

El apio tiene una raíz pivotante, potente y profunda, con raíces secundarias superficiales. Del cuello de la raíz brotan tallos herbáceos que alcanzan de 30 a 80 cm de altura.

Las hojas son grandes que brotan en forma de corona; el peciolo es una penca muy gruesa y carnosa que se prolonga en gran parte del limbo.

En el segundo año emite el tallo floral, con flores blancas o moradas; el fruto es un aquenio.

La semilla tiene una facultad germinativa media de 5 años; en un gramo de semilla entran aproximadamente 2.500 unidades. (27)

Según Thompson y Kelly, la floración en el apio se motiva principalmente por la acción de temperaturas vernalizantes durante un cierto tiempo (normalmente temperaturas por debajo de 7°C a 10°C, actuando por un período comprendido entre 14 y 28 días), cuando la planta ya tiene un cierto tamaño, momento en que es capaz de recibir el estímulo vernalizador.

## 2.6.5 COMPOSICION QUIMICA

Por 100 gramos, el apio contiene:

- 50 mg. de betacaroteno.
- Ácido fólico y Vitamina C.
- Agua: 92%.
- Hidratos de carbono: 3.30 %
- Proteinas: 1.1 %
- Grasas: 0.4 %
- Sales: 1.2 %

Por 100 gramos de apio hay:

- Vitamina A  
Tallos 770 U.I.  
Hojas 1030U.I.
- Vitamina B1 (Tiamina)  
Tallos 30 mg.  
Hojas 65 mg.
- Vitamina B2 (Riboflavina)  
Tallos 60 mg.
- Vitamina B5 (Níacina)  
Tallos 0.250 mg.  
Hojas 0.431 mg.
- Vitamina C (Ácido ascórbico)  
Tallos 1.9 mg.  
Hojas 2.2 mg.

Las sales de apio, en su conjunto, ofrecen las siguientes proporciones (mg en 100 gramos):

- Potasio 316.00
- Sodio 84.00
- Calcio 72.00
- Fósforo 46.00
- Hierro 0.70

## **2.6.6 USOS DEL APIO**

**2.6.6.1 Alimenticios:** como verdura fresca o cocida.

**2.6.6.2 Medicinal:**

- Hipo: infusión de la planta.
- Neumonía: infusión con cebolla y cilantro.
- Digestivo: la tintura o la infusión.
- Antirreumático: la cocción de la planta.
- Antiartrítico: la cocción de la planta.
- Antiflatulento: la infusión de la planta.
- Bronquitis crónica: tomas la infusión de la planta.

## **2.6.7 USO EXTERNO DEL APIO**

Gracias a sus propiedades queratoplásticas, se recomienda el apio para curar las ulceraciones antiguas, fisuras, grietas, etc., y se usará en cocimiento, 20 gramos por litro de agua, en fomentos, lavados, etc., y simultáneamente se tomará este mismo cocimiento durante el día. Al exterior se emplean las hojas en cataplasmas entrelazadas, previamente trituradas, como resolutivas para curar contusiones, y como detergentes para tratar las úlceras o llagas antiguas, los abscesos fríos, los infartos especialmente los mamarios. La raíz seca, finamente molida, sirve para curar las llagas cancerosas, y para ello simplemente se espolvoreará sobre apio y menta, a partes iguales, contra los infartos mamarios, para lo cual se aplica caliente a las zonas enfermas. En

infusión se usa el apio como tónico, contra la « oftalmías, para ello se harán lavados a los ojos una o dos veces al día. (27)

### **2.6.8 FITOQUIMICA**

Las raíces contienen una esencia formada por limoneno; ácido seranolico y sedanonico; manitol; pentosana y sales minerales.

### **2.6.9 VALOR ALIMENTICIO DEL APIO**

Gracias a su contenido en sales y vitaminas, el apio es un alimento muy importante, principalmente para los que sufren de las enfermedades. En la cocina, se presta para ser usado de muchas maneras: ensaladas crudas, en sopas, en caldos en jugos, guiso, como condimento, etc.

Se usan tanto las hojas como las raíces. Las hojas, al ser usadas en la preparación de ensaladas, deben ser picadas, y las partes carnosas, ralladas.

Tanto las hojas como las raíces pueden ser pasadas en una máquina de moler para la extracción del precioso jugo. (27)

### **2.6.10 PROPIEDADES BIOLÓGICAS**

El apio cuenta con varias vitaminas importantes para el organismo como la A, C, E y las del grupo B. A esto se suman muchos minerales como el hierro, fósforo, azufre, cobre, potasio y manganeso. (27)

El apio contiene en sus semillas aceites esenciales como el limoneno o el selineno, mientras que en la raíz se encuentra la asparagina, sustancias que ejercen una acción diurética y depurativa.

El apio contiene flavonoides, compuestos con actividad antioxidante y funciones biológicas diversas (vasodilatadores, anti carcinogénicos, antiinflamatorios, antibacterianos, inmuno-estimulantes, antivirales, etc.), entre los que cabe citar la miricetina, quercetina y kaempferol (flavonoles), y la luteolina y apigenina (flavonas).

Estos aceites tienen un efecto dilatador en los vasos renales, lo que hace que se pueden desechar impurezas y líquidos del organismo, permitiendo lograr un equilibrio de sustancias al interior. Es por esta razón que el apio nos permitiría tratar problemas hepáticos.

### **2.6.11 BENEFICIOS DEL APIO**

Son múltiples las propiedades atribuidas al apio, que cada vez confirmadas por las investigaciones científicas modernas. A continuación, vamos a ver algunas de ellas:

- Ayuda a disminuir la hipertensión, por su aporte en potasio.
- Ayuda a la eliminación de cálculos renales.
- Mejora la memoria por sus fito-fitonutrientes.
- Ayuda el cuerpo a deshacerse de impurezas a través de su función diurética (por su contenido en un aceite volátil, el apiol).
- Baja la tasa de ácido úrico y de colesterol en la sangre.
- Nutriterapia: El Apio, tu aliado para la salud y el bienestar.
- Combate el catarro y el asma.
- Combate la gota, la hidropesía, la ictericia y la debilidad.
- Contra la artrosis y reuma.
- Cura la fiebre infecciosa y también mejora la epilepsia.
- Depurativo, regenerador sanguíneo y ligeramente laxante.
- Después de la cebolla, es la hortaliza que mejor remineraliza el organismo.
- Diurético y oxidante, es un gran tónico del cerebro y de los nervios.
- El apio combate las infecciones del riñón.
- El apio disminuye el colesterol: El colesterol es benéfico en nuestro cuerpo, sin embargo, en altas cantidades resulta dañino. Comer apio te ayuda a disminuir los índices de colesterol y con ello, evitar las enfermedades cardiovasculares.
- El apio elimina el exceso del ácido úrico, es decir, la concentración de sustancias tóxicas en el organismo. Debe considerarse que altas 34

cantidades de ácido úrico en el cuerpo producen enfermedades como la gota.

- El apio encierra un aceite esencial muy aromático que confiere virtudes aperitivas. Comido crudo, como aperitivo, favorece la secreción de los jugos salivares y gástricos, facilitando la digestión, especialmente en los dispépticos.
- El apio es anti flatulento y depurativo de la sangre, de las vías urinarias y del hígado.
- El apio es auxiliar en padecimientos hepáticos, porque contribuye a eliminar toxinas producidas por el exceso en la ingesta de grasa o alcohol.
- El apio es de gran ayuda en la hipertensión arterial ya que es rico en potasio, dilata los vasos renales, aumenta la cantidad de orina y calma el sistema nervioso.
- El apio es ideal en el tratamiento de los problemas cardiovasculares (disminuye la presión arterial, baja el colesterol y tiene un efecto suavemente tranquilizante).
- El apio es rico en zinc, por ello, regenera la piel y cura las heridas. Además es antibiótico por lo que favorece la cicatrización. En este sentido, el caldo de apio cocido sirve para lavar y curar úlceras, especialmente de las piernas.
- El apio es saludable para los que padecen enfermedades hepáticas.
- El apio es un excelente afrodisiaco: el consumo de esta hortaliza tiene propiedades afrodisiacas, es decir, estimula el deseo sexual, al poseer un efecto sobre el aparato urinario.
- El apio es un regulador intestinal: contiene grandes cantidades de fibra, por lo cual, su consumo auxilia en problemas de estreñimiento. El apio tiene propiedades laxantes gracias a su fibra.
- El apio posee también las propiedades siguientes: carminativo, excitante, diurético y expectorante.
- El potasio y el sodio del jugo de apio son unos poderosos reguladores de los fluidos corporales, que estimulan la producción de orina para deshacerse del exceso de fluidos.

- El zumo del apio es el principal componente de los combinados vitamínicos y adelgazantes, es anticanceroso y eficaz en todas las afecciones de los órganos sexuales.
- En uso externo suele comportarse como un cicatrizante.
- Es tranquilizante.
- Es un buen antiinflamatorio: El poliacetileno del apio genera un alivio increíble para todos los tipos de inflamación, incluyendo la artritis reumática, la osteoartritis, la gota, el asma y la bronquitis.
- Es un buen depurativo ya que tiene un efecto muy alcalinizante de la sangre (elimina el ácido úrico y otras toxinas del organismo).

Los aceites esenciales del apio, llamados terpenos, tienen un efecto dilatador de los vasos renales, es decir, que el apio funciona como diurético natural, que evita la retención de líquidos. (27)

Ofrece efectos tranquilizantes, gracias a su contenido en ftálica.

Por su vitamina E, es uno de los grandes antioxidantes aliados contra el cáncer. Posee propiedades estimulantes, diuréticas, anti febrífugas y carminativas, liberando a los intestinos de los gases tan perjudiciales para la salud.

Se perfila como un alimento de Gran poder remineralizante y altamente ortomolecular. Una de las razones por las que se aconseja incluirla en las dietas, es porque cada 100 gramos de apio contienen menos de 20 calorías, cualidad que lo convierte en excelente acompañante de ensaladas o jugos, ya que se puede consumir crudo o cocido.

Comer apio aumenta el nivel de feromonas en el sudor de los hombres, lo que hace más atractivos a los hombres a las mujeres por el olor que se desprende.

Las feromonas son secreciones químicas que pasan de un individuo a otro, de la misma especie, a través del aire y sirven para atraer sexualmente. No se ha comprobado al 100% que los humanos tengan la capacidad de secretar y sentir las feromonas; sin embargo, muchos científicos sí creen en su existencia.

Como el citoplasma del apio contiene androstenona, comerlo puede aumentar los niveles en el cuerpo. La androstenona es un esteroide que está en el sudor humano. Produce olor atractivo. Contiene un aceite esencial muy aromático, regula la insuficiencia de las glándulas suprarrenales y su producción de adrenalina lo cual aumenta la fuerza y la resistencia muscular, sobre todo del corazón.

### **2.6.12 EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS**

No observados en las dosis usuales. Puede existir una leve hipotensión arterial si se administra en el verano debido a su efecto diurético. Como sucede con cualquier droga vegetal que contenga principios amargos, puede producir malestar gástrico debido a la hiperacidez.

No obstante de las virtudes alimenticias del apio, debe suprimirse de la alimentación de los diabéticos, dispépticos y de los que tienen estomago débil, enseña el Dr. Teófilo Luna Ochoa. (27)

### **2.7 DROGAS HEPATOPROTECTORAS**

Aparte de los mecanismos de protección celular existen varias drogas que se usan para proteger el parénquima hepático en pacientes expuestos a hepatotóxicos. Así, la droga prometacina (una fetotiacina) fue la primera que se demostró que tenía un efecto hepatoprotector contra la acción necrogénica del CCl<sub>4</sub>. La acción parece ser por secuestro de CCl<sub>3</sub>OO. (Radicales peroxilclorocarbonados) que pueden iniciar la peroxidación lipídica en membranas hepáticas.

La N-acetilcisteína, al ser un precursor del GSH (cisteína) protege contra agentes oxidantes, como el acetaminofén. (29) (30)

#### **2.7.1 SIMEPAR**

Simepar es un medicamento de la Industria Farmacéutica Mepha de Aesch-BasileaSuiza.

Su forma farmacéutica son cápsulas que contienen silimarina y vitaminas, es utilizado como hepatoprotector. (30)

### **2.7.1.1 Composición**

La composición se describe en la tabla

### **2.7.1.2 Propiedades**

En el año 1959, B. Janiak y R. Haensel aislaron la silimarina de una planta medicinal que era conocida desde hace más de 2 000 años: el cardo mariano. (30)

### **2.7.1.3 Acción terapéutica**

Se basa en su influencia sobre la permeabilidad de la membrana hepática y sobre la función excrecional y el rendimiento del metabolismo del hígado. Las vitaminas del complejo B constituyen una unidad funcional en el metabolismo intermedio. Además de que influyen sobre la función enzimática en el metabolismo de la albúmina y de los hidratos de carbono, posee también una acción protectora del hígado. Por otra parte, aceleran la recuperación del parénquima hepático dañado, lo que facilita la función desintoxicadora del hígado. Además de esto, la considerable disminución de vitaminas del complejo B en el tejido hepático que se dan en las hepatopatías a causa de la pérdida de la capacidad de almacenamiento, se ve compensada por las vitaminas del complejo B que Simepar contiene. (30)

### **2.7.1.4 Indicaciones**

Coadyuvante en las enfermedades del hígado, cirrosis hepática, hígado graso. En la protección del hígado en intoxicaciones, como exceso de alcohol, y enfermedades crónicas que recargan al hígado. (32)

### **2.7.1.5 Contraindicaciones**

A dosis terapéuticas no hay constancia de contraindicación alguna. (32)

### **2.7.1.6 Efectos secundarios**

No se han reportado. (30)

### **2.7.2 Silimarina**

Diferentes estudios han demostrado la actividad terapéutica de la Silimarina, basada en los siguientes mecanismos de acción.

- 1- La silimarina es una mezcla de flabolignanos, potentes antioxidantes.
- 2- Cambia la estructura de la membrana externa o pared celular de la célula hepática (hepatocito), previniendo que las toxinas u otros contaminantes entren a la célula.
- 3- Estimula la síntesis de proteínas en la célula hepática y la regeneración de células hepáticas dañadas. La silimarina estimula el crecimiento de tejido hepático maligno.
- 4- Inhibe la enzima lipoxigenasa, que cataliza la reacción para la formación de grasas oxidadas poli-insaturadas que dañan al hígado.
- 5- Como antioxidantes es 10 veces más potente que la vitamina E y aumenta los niveles de glutatión en la célula hepática. El glutatión es un antioxidante natural intracelular, muy importante para evitar mutaciones del DNA y RNA.
- 6- Aumenta la enzima superóxidodismutasa. Esta enzima en conjunto con la enzima glutatión peroxidasa son fundamentales en la detoxificación y regeneración de la célula hepática. (33)

## 2.8 RATAS (*Rattus norvegicus*)



**FIGURA 8:** *Ratuss Norvergicus*

### 2.8.1 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

- Superreino: Eucariota
- Reino: Animalia
- Subreino: Eumetazoa
- Superphylum: Deuterostomia
- Phylum: Chordata
- Subphylum: Vertebrata
- Infraphylum: Gnathostomata
- Superclase: Tetrapoda
- Clase: Mammalia
- Subclase: Theria
- Infraclase: Placentalia
- Orden: Rodentia
- Suborden: Myomorpha
- Superfamilia: Muroidea
- Familia: Muridae
- Subfamilia: Murinae
- Género: *Rattus*
- Especie: *norvegicus*
- Nombre binomial: *Rattus norvegicus*
- Subespecies: *R. n. albinicus* - *R. n. albus* - *R. n. norvegicus*. (34)

## **2.8.2 DESCRIPCIÓN DE LA ESPECIE**

La rata noruega presenta un pelaje áspero y grueso con prominentes orejas desnudas y cola prácticamente desnuda, que generalmente es más corta que el cuerpo y cabeza. De color blanco. Las hembras tienen 12 mamas. Posee cuatro incisivos, dos superiores y dos inferiores, carece de caninos y premolares anteriores lo que ocasiona que haya un diastema.

Sus incisivos crecen durante toda su vida a partir de la base, que va sustituyendo la porción desgastada por la actividad de cortar y roer materiales duros. La parte exterior del diente es más dura y carece de nervio, salvo en la base.

Fórmula dental: I (2/2), C (0,0), P (0/0), M (3/3) (34)

## **2.8.3 MEDIDAS**

Longitud total: 80 a 480 mm.

Longitud de la cola: 187 mm en promedio 153 a 218 mm.

Longitud de la pata trasera: 37 a 44 mm promedio.

Peso: 200 a 500 g. (34)

## **2.8.4 CICLO REPRODUCTIVO**

Puede ser a lo largo de todo el año, aunque se han reportado picos en primavera y otoño; las hembras son poliéstricas y pueden tener entre 1 y 12 camadas al año; presentan estro posparto. Las hembras son receptivas por un período de 20 horas, cada 4 a 6 días. Tiempo de gestación: De 21 a 26 días. (34)

## **2.8.5 TAMAÑO DE LA CAMADA**

Desde 2 hasta 22 crías; promedio 8 a 9. Las crías nacen ciegas y desnudas, pero pueden ver y están completamente cubiertas de pelo a los 15 días, dejando el nido a los 22 días, aproximadamente. Madurez sexual: Entre 2 y 3 meses. (34)

### **2.8.6 HÁBITOS ALIMENTICIOS**

Omnívora, comiendo desde materia vegetal, hasta animal y en particular semillas, granos, nueces, vegetales y frutas, aunque también comen insectos y otros invertebrados. Esta especie come todo lo que el ser humano y más, incluyendo papel, cera de abejas, jabón, etc. La comida comúnmente es llevada para almacenar a sus guaridas. En particular prefiere alimentarse de productos animales, tales como pájaros y huevos, y es excelente cazadora de peces. También se pueden alimentar de ratones, pollos y crías de cerdos y borregos, atacando en ocasiones animales mayores. La principal limitante es la presencia de agua. (34)

# CAPITULO III

## DISEÑO METODOLÓGICO

### 3.1 DISEÑO METODOLOGICO

#### 3.1.1 TIPO DE ESTUDIO:

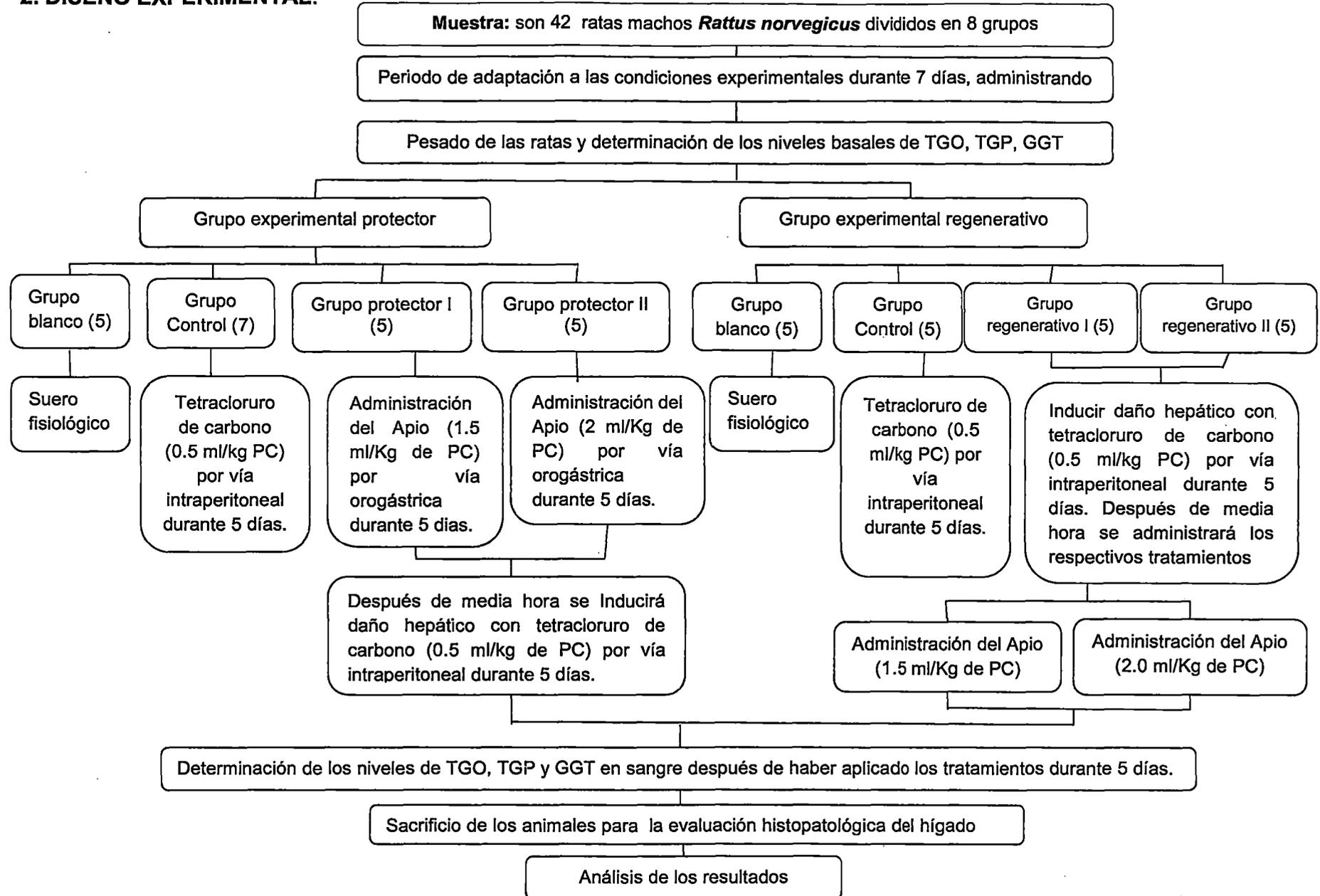
El estudio es de tipo experimental, prospectivo y longitudinal.

#### 3.1.2 MUESTRA DE ESTUDIO

Se utilizó un total de 42 ratas machos *Rattus norvegicus* de tres meses de edad, de  $320 \pm 40$  g de peso corporal, lo que constituye una muestra por conveniencia del investigador.

La obtención de la muestra se realizó por muestreo aleatorio simple, ya que se escogió a las ratas que cumplían con los criterios de interés para nuestro trabajo. Se dividieron al azar en 6 grupos de 5 animales cada uno excepto para el grupo control el cual estuvo conformado por 7 ratas, de esta forma se contó con 2 animales adicionales para la evaluación inicial hematológica e histológica del grado de lesión hepática inducida con el tetracloruro de carbono (CCL<sub>4</sub>).

## 2. DISEÑO EXPERIMENTAL.



### 3.3 TÉCNICAS

#### 3.3.1 Estandarización de las condiciones ambientales

Durante los 7 días previos al inicio de la fase experimental, se estandarizaron las condiciones alimentarias, para lo cual se suministró por jaula, 30g de pelex del concentrado para mantenimiento marca TOMASINO® cada 24 horas, permitiendo así que los animales se alimenten y beban agua *ad libitum*. Las ratas mantenidas en jaulas individuales, se sometieron a periodos de luz y oscuridad de 12 horas, así como a una temperatura ambiente de 22°C con humedad relativa entre 30 y 60%.

#### 3.3.2 Técnica para determinar el efecto protector y regenerativo del extracto puro de *Apium Graveolens*.

##### 3.3.2.1 Protocolo para determinar el efecto protector:

Para ello, los animales se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos así:

**GRUPO BLANCO:** Constituido por 5 ratas, que recibieron previamente a ser injuriadas, suero fisiológico (como placebo) por vía orogástrica mediante cánula en lugar de Apio (*Apium Graveolens*) para luego de transcurridos 30 minutos se les administró nuevamente el placebo (suero fisiológico) por la vía intraperitoneal en lugar del tetracloruro de carbono (CCL<sub>4</sub>). Se repitió este procedimiento una vez al día, durante 5 días

**GRUPO CONTROL:** Constituido por 7 ratas, que recibieron suero fisiológico por vía orogástrica en lugar del Apio (*Apium Graveolens*) después de 30 minutos se administró CCL<sub>4</sub> a dosis de 0,5ml/Kg diariamente, por vía intraperitoneal. Se repitió este procedimiento durante 5 días.

El primer día de administrado el tratamiento, se sacrificó dos unidades experimentales, con la finalidad de asegurar y evaluar el daño hepático por CCL<sub>4</sub> a nivel hematológico e histológicamente y si fuese necesario se realizará un reajuste de la dosis de CCL<sub>4</sub>.

**GRUPO EXPERIMENTAL PROTECTOR 1:** Constituido por 5 ratas, a las cuales se les administró Apio (*Apium Graveolens*) a una dosis de 1.5mg/Kg por vía orogástrica y después de 30 minutos se provocó la injuria, con la dosis tóxica de CCL<sub>4</sub> por vía intraperitoneal. Se repitió este procedimiento una vez al día, durante 5 días.

**GRUPO EXPERIMENTAL PROTECTOR 2:** Constituido por 5 ratas, a las cuales se les administró Apio (*Apium Graveolens*) a dosis de 2,0mg/Kg por vía orogástrica y después de 30 minutos se provocó la injuria, con la dosis tóxica de CCL<sub>4</sub> por vía intraperitoneal. Se repitió este procedimiento durante 5 días.

### **3.3.2.2 Protocolo para determinar el efecto regenerativo:**

Para ello, los animales se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos así:

**GRUPO BLANCO:** Constituido por 5 ratas, que recibieron suero fisiológico por vía orogástrica en lugar del tetracloruro de carbono después de 30 minutos se le administró nuevamente suero fisiológico por vía intraperitoneal en lugar del apio (*Apium Graveolens*). Este procedimiento se repitió una vez al día, durante 5 días.

**GRUPO CONTROL:** Constituido por 5 ratas, que recibieron tetracloruro de carbono por vía intraperitoneal después de 30 minutos se le administro nuevamente suero fisiológico por vía intraperitoneal en lugar del apio (*Apium Graveolens*). Este procedimiento se repitió una vez al día, durante 5 días.

**GRUPO EXPERIMENTAL REGENERATIVO 1:** Constituido por 5 ratas, que las cuales recibieron una dosis toxicas de CCL<sub>4</sub> por vía intraperitoneal, después de 30 minutos se procedió a administrar el Apio (*Apium Graveolens*) a una dosis

de 1.5 mg/Kg por vía orogástrica. Este procedimiento se repitió una vez al día, durante 5 días.

**GRUPO EXPERIMENTAL REGENERATIVO 2:** Constituido por 5 ratas, que recibieron una dosis tóxicas de CCL<sub>4</sub> por vía intraperitoneal, después de 30 minutos se administró el Apio (*Apium Graveolens*) a dosis de 2.0 mg/Kg por vía orogástrica. Este procedimiento se repitió una vez al día, durante 5 días.

Al final del estudio se sacrificó los animales previamente se les extrajo sangre, para evaluar los niveles de transaminasas finales y se les extrajo el hígado para el estudio histopatológico.

#### **DEFINICIONES:**

- **HEPATOPROTECTOR:** Es aquel agente o sustancia que tiene principios activos protectores, los cuales aumentan el nivel de detoxificación hepática, evitando la sobresaturación de las vías de conjugación, disminuyendo así el daño hepático.
- **HEPATOREGENERADOR:** Es aquel agente o sustancia que tiene principios activos antioxidantes, que actúan después de provocado el daño hepático, bloqueando los radicales libres, protegiendo de forma eficaz la estructura y función de las células del hepatocito promoviendo así la síntesis proteica.

#### **3.3.3 Técnica para inducir daño hepático en las unidades experimentales**

##### **Fundamento:**

El tetracloruro de carbono (CCL<sub>4</sub>) presenta efectos tóxicos dependientes de la dosis, causando necrosis de los hepatocitos predominantemente en la región centrolobulillar.

**2. Insel PA. Acetaminophen. Goodman&Gilman. Bases**

***Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma Ed. McGraw-Hill 2000; 677.***

Las bases de la toxicidad por tetracloruro de carbono (CCL<sub>4</sub>) están bien estudiadas. Al ingerir dosis grandes de la droga, el citocromo P450 (CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A) genera cantidades de NAPQI (N-acetil-p-benzoquinonemina) capaces de agotar las reservas hepáticas de glutatión. Este metabolito toxico se acumula fijándose por enlace covalente a aminoácidos de enzimas y otras proteínas hepáticas a las cuales inactiva, produciendo radicales libres, desarrollando necrosis hepática.

***3. William ML. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349:474-85.***

#### **Procedimiento:**

Se indujo a toxicidad hepática en las unidades experimentales con TCC a dosis de 0,5ml/kg de peso corporal la cual se le administro por vía intraperitoneal diariamente.

### **3.4 MÉTODOS**

#### **3.4.1 Extracción de sangre y análisis de laboratorio:**

Antes de la administración de tratamientos, se determinó los niveles basales de transaminasas, para ello se sometió a las unidades experimentales a previo ayuno de 12 horas, para posteriormente extraer la muestra de sangre de la cola por el método de Archer, en el cual se limpia la cola de la rata con alcohol puro y algodón, luego se calienta la cola con un previo masaje para extraer la sangre en un capilar.

Al término del periodo experimental, los animales, fueron sometidos a previo ayuno de 24 horas y se le extrajo sangre por el método anteriormente mencionado. Luego se procedió a determinar las concentraciones finales de TGO, TGP y GGT.

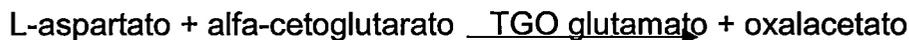
### **3.4.2 Determinación de Transaminasa Glutámico-oxalacética(TGO) y Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP)**

#### **3.4.2.1 Método**

Método colorimétrico según Reitman y Frankel para la determinación de la transaminasa glutámica-oxalacética (TGO) y transaminasas glutámica pirúvica (TGP) en suero.

#### **Fundamento del método**

La TGO cataliza la siguiente reacción:



La TGP cataliza la siguiente reacción:



El piruvato u el oxalacetato formado, reacciona con la 2,4-dinitrofenilhidrazina produciendo en medio alcalino, un compuesto coloreado que se mide a 505 nm.

#### **3.4.2.2 Preparación de reactivos**

**Sustrato TGO:** solución conteniendo 100 mmol/L de L-aspartato y 2 mmol/L de alfa-cetoglutarato en buffer fosfato 100 mmol, pH 7,4

**Sustrato TGP:** solución conteniendo 200 mmol/L de L-alanina y 2 mmol/L de  $\alpha$ -cetoglutarato en buffer fosfato 100 mmol/L, pH7,4. Ambos sustratos están listos para usar.

**Reactivo 2,4-DNFH:** solución conteniendo 1 mmol/L de 2,4 DNFH en HCl 1 mmol/L listo para usar.

#### **3.4.3.3 Diluyente para enzimas concentrado:**

Solución de Na(OH) 0,4 mol/L, preparar diluyendo a 1 litro con agua destilada según las instrucciones del rótulo. Es estable a temperatura ambiente. Estándar: listo para usar.

- **Procedimiento**

En dos tubos de fotocolorímetro marcados B (blanco) y D (desconocido) colocar:		
	B	D
Sustrato (TGO o TGP)	100 µl	100 µl
Incubar 5 minutos a 37 °C en Baño María y agregar:		
Suero	-	20 µl
Agua	20 µl	
Incubar 30 minutos a 37 °C en Baño María y agregar:		
Reactivo de color (2,4-DNFH)	100 µl	100 µl
Incubar 10 minutos a 37 °C en Baño María, luego agregar:		
NaOH 0,4 mol/L	1 ml	1 ml
Mezclar por inversión y retirar del baño. Después de 2 minutos, leer en fotocolorímetro con filtro verde (500-550 nm) en espectrofotómetro a 505 nm, llevando el aparato a cero D.O con agua destilada.		

**3.4.2.4 Cálculo de los resultados empleando tablas de conversión**

Este cálculo se basa en la absorbibilidad del cromógeno y los valores de actividad enzimática pueden deducirse de las tablas de conversión, siempre que las lecturas se efectúen en cubetas de caras paralelas y los aparatos cumplan las siguientes condiciones de medida:

- Longitud de onda : 505nm
- Semiancho de banda :  $\leq 8$ nm
- Espesor de cubeta : 1,00 cm

Valores normales en ratas (según Altman y Raymund, 1969)(5)

TGO= Valor Promedio 55.4	Valor referencial 5-80 UI/L
TGP= Valor Promedio 25.2	Valor referencial 5-80 UI/L

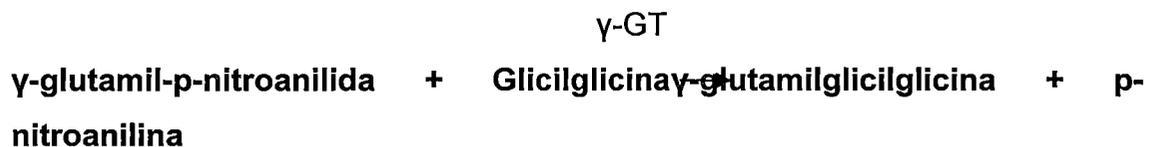
### 3.4.3 Determinación de Gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT)

#### 3.4.3.1 Método

Se usa el método cinético Wiener para la determinación de Gamma-glutamyltranspeptidasa en suero.

#### Fundamento

La gamma-glutamyltranspeptidasa es una carboxipeptidasa que cataliza la siguiente reacción:



La actividad enzimática se mide leyendo la velocidad de color amarillo de la p-nitroanilina a 405 nm.

#### 3.4.3.2 Preparación de reactivos

**Buffer:** Solución de glicilglicina 60 mmol/l tamponada con buffer tris 0.1M para pH final 8.2 (a 25°C).

**Sustrato:** Tubos conteniendo 12 u moles de Gamma-glutamyl p-nitroanilida y estabilizantes. Cada tubo de sustrato permite efectuar una determinada cinética.

### Procedimiento

En una cubeta mantenida a la temperatura seleccionada colocar:	
Sustrato (reconstituido)	3 mL
Incubar unos 3 minutos. Luego agregar:	
Muestra	200 uL
Mezclar rápidamente y proseguir de inmediato la incubación (3 minutos). Ajustar la absorbancia a un valor de referencia (0.200 o 0.300 D.O). Registrar la absorbancia a los 1,2 y 3 minutos. Determinar la diferencia promedio de absorbancia ( $\Delta A/Min.$ ) restando cada lectura de la anterior y promediando los valores. Utilizar este promedio para los cálculos.	

#### -Cálculo

$$\gamma\text{-glutamyl-transpeptidasa (U/L)} = \Delta A/Min \times 1.616$$

### 3.5 EVALUACIÓN HISTOLÓGICA POR METODO DE HARRIS

#### 3.5.1 Obtención de la muestra

Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical.

Después de sacrificado el animal, inmediatamente se procedió a extraer de ellos, el hígado.

#### 3.5.2 Fijación

El proceso de fijación preserva los tejidos deteniendo la autólisis y a la vez permite que los tejidos permanezcan sin cambios apreciables luego de subsecuentes tratamientos. La fijación se hará inmediatamente después de obtenidos los trozos de los órganos ya que cualquier demora seca el tejido y acelera la autólisis.

Las muestras se fijaron en formol al 10% por 24 horas, seguidamente se hizo los cortes necesarios, los cuales tuvieron un grosor de 3 a 5 mm, los mismos que fueron colocados nuevamente en formol al 10% por una hora, debidamente etiquetados o rotulados para ser colocados en el autotecnichon.

### **3.5.3 Deshidratación y aclaración**

#### **❖ Deshidratación**

Para remover toda el agua de las muestras (tejidos), se tiene el siguiente recorrido:

Agua corriente,	1 hora
Alcohol 70%	1 hora
Alcohol 80%	1 hora
Alcohol 90%	1 hora
Alcohol 95%	1 hora
Alcohol 100%	1 hora
Alcohol 100%	1 hora

#### **❖ Aclaración:**

En Xilolpuro I	por 1 hora
En Xilolpuro II	por 1 hora

### **3.5.4 Inclusión**

Las muestras procedentes del xilol II se sumergieron en recipientes con parafina, este proceso de sumergir el tejido en una sustancia firme tal como la parafina es el medio de inclusión más utilizado con más frecuencia. Una vez incluidos los tejidos en la parafina I se llevó la muestra a la estufa a una temperatura de 60° C por espacio de 1 hora se trasladaron a la parafina II, también a temperatura de 60° C por espacio de 1 hora para luego proceder al bloqueo de las muestras.

### **3.5.5 Corte**

Una vez extraídos los tejidos de la parafina, se procedió a la orientación e inclusión de tejidos en los moldes (placas de Leukart) con parafina diluida (caliente), para la orientación de la muestra se usa pinzas.

Los bloques formados fueron llevados a refrigeración por espacio de 1 hora, para endurecer la parafina lo cual favorece con el corte de las muestras, se procede al corte mediante el micrótopo deslizante.

El corte de las muestras nos permitió obtener "las cintas" de las mismas.

Estas cintas mediante pinzas se colocaron en un flotador de tejidos (que contiene agua caliente: Baño María 50°C). El Baño María extiende los cortes histológicos (evitar la presencia de arrugas y aire atrapado); una vez bien extendidos los cortes, estos se colocaron en las láminas portaobjetos recubiertas con albumina de Mayer (que favorece la adhesión de los cortes).

### **3.5.6 Coloración con Hematoxilina – Eosina**

Para teñir los cortes histológicos adheridos en los portaobjetos se siguió los siguientes pasos:

Empezamos colocando las láminas en el portaobjetos en el xilol (xilol I) por 15 minutos para eliminar la parafina de los cortes; luego se pasó al otro recipiente con xilol (xilol II) para completar la eliminación de la parafina.

Después de las láminas se trasladaron a los alcoholes de una batería de hidratación:

Alcohol 100%	1 minuto
Alcohol 100%	1 minuto
Alcohol 95%	1 minuto
Alcohol 90%	1 minuto
Alcohol 80%	1 minuto
Alcohol 70%	1 minuto
Agua corriente,	1 minuto

Luego se procedió a la coloración siguiendo los siguientes pasos:

Hematoxilina de Mayer,	5 minutos
Agua corriente,	10 minutos
Agua destilada,	1 minuto
Eosina,	20 segundos
Alcohol 70%	1 minuto
Alcohol 80%	1 minuto
Alcohol 90%	1 minuto
Alcohol 95%	1 minuto
Alcohol 100%	1 minuto
Alcohol 100%	1 minuto

Finalmente se procedió al montaje (final de los cortes teñidos) usando unas gotas de bálsamo de Canadá y laminillas cubreobjetos. Se dejó secar el bálsamo para luego hacer las evaluaciones correspondientes y etiquetar las láminas. (10)

### **3.5.7 Diagnostico histopatológico**

El diagnostico histopatológico de las muestras obtenidas se realizó en el laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la UNSA.

Esta evaluación histopatológica se realizó en cada una de las láminas permanentes del hígado para cada tratamiento.

### **INDICADOR DE ACTIVIDAD HISTOLOGICA MODIFICADA .NIVELES NECROINFLAMATORIOS**

Daño ausente	0
Leve (focal, algunas áreas portales)+	1
Leve –moderada (focal, mas áreas portales)++	2
Moderado (continuo menos del 50%) +++	3
Severo (continuo más del 50%) ++++	4

FUENTE:IshakK.G(1998)

### **3.6 PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCION DEL EXTRACTO PURO DEL APIO (*Apium Graveolens*)**

Para la obtención del extracto puro de apio se utilizaron apios frescos de características organolépticas aptas para el consumo humano. Se procedió a lavar cuidadosamente cada tallo y quitando las hojas del apio previo pesado para luego empezar a sacar el extracto puro del apio. Se utilizó un mortero para la obtención del extracto puro de apio.



**FIGURA 9:** extracción del extracto puro de apio (*Apium Graveolens*)

**Procedimiento:**

**Proceso de elaboración:**

Se denomina extracto a la sustancia sólida o espesa como miel que se obtiene de materiales vegetales.

– **Adquisición:**

La adquisición del apio se realizó en los mercados de la ciudad de Arequipa, en óptima calidad (pleno estado de madurez).

– **Lavado y desinfección:**

Se realizó el lavado los tallos del apio con abundante agua a chorro continuo, donde se eliminaron los restos de tierra y materia orgánica adheridos externamente, separando las hojas.

– **Extracción:**

Luego de cortar la los tallos en trozos pequeños, se la dispone en el mortero para la extracción del jugo, el extracto puro obtenido se recolectó en frascos ámbar y se conservó bajo refrigeración a no más de 4°C en un envase de vidrio con cierre hermético para su utilización posterior.

### **Proceso de administración del extracto puro de Apio (*Apium Graveolens*)**

El extracto puro de apio se administró a las unidades experimentales por vía oral mediante el uso de una cánula N° 18 de 5 ml de capacidad.



FIGURA 10: administración de extracto puro de Apio (*Apium Graveolens*)

### **3.7 RECURSOS**

#### **a) Recursos humanos**

- Bachiller en Nutrición y Dietética
- Asesor
- Colaboradores

#### **b) Recursos biológicos**

- Apio (*Apium Graveolens*)
- *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley.

#### **c) Equipos**

- Balanza analítica
- Centrífuga
- Microcentrífuga
- Estufa
- Cocina Eléctrica
- Espectrofotómetro

- Microscopio
- Rotavapor
- Agitador

**d) Recursos de laboratorio**

- Bagueta
- Embudo
- Hojas de bisturí
- Tubos de ensayo
- Espátula
- Gradilla
- Mortero
- Papel filtro
- Pipetas de 5 y 10 ml
- Soporte universal
- Termómetro
- Vaso precipitado
- Matraz
- Micropipetas
- Fiolas
- Varilla
- Probeta
- Luna de reloj

**e) Reactivos**

- Kit para TGP, TGO, GGT Valtek. Sensibilidad 95%, especificidad 98%.
- Tetracloruro de carbono
- Formol

**f) Material anexo**

- Cánula
- Jaula metálica

- Algodón
- Agua destilada
- Alcohol
- aceite
- Esparadrapo
- Espátula
- Guantes

**g) Recursos Financieros**

- Autofinanciado

### **3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El diseño estadístico se utilizó las siguientes pruebas estadísticas:

Medidas de tendencia central:

- Promedios
- Desviación estándar

Pruebas estadísticas:

- Prueba de kruskal-wallis

La prueba de kruskal-wallis se cual determina las diferencias entre dos medias muestrales para comparar las desviaciones típicas de los diferentes grupos que no son iguales entre sí. Se empleó el valor de  $p < 0,01$  para considerar la existencia de una diferencia altamente significativa y  $p < 0,05$  para considerar la existencia de una diferencia significativa.

## **CAPITULO IV**

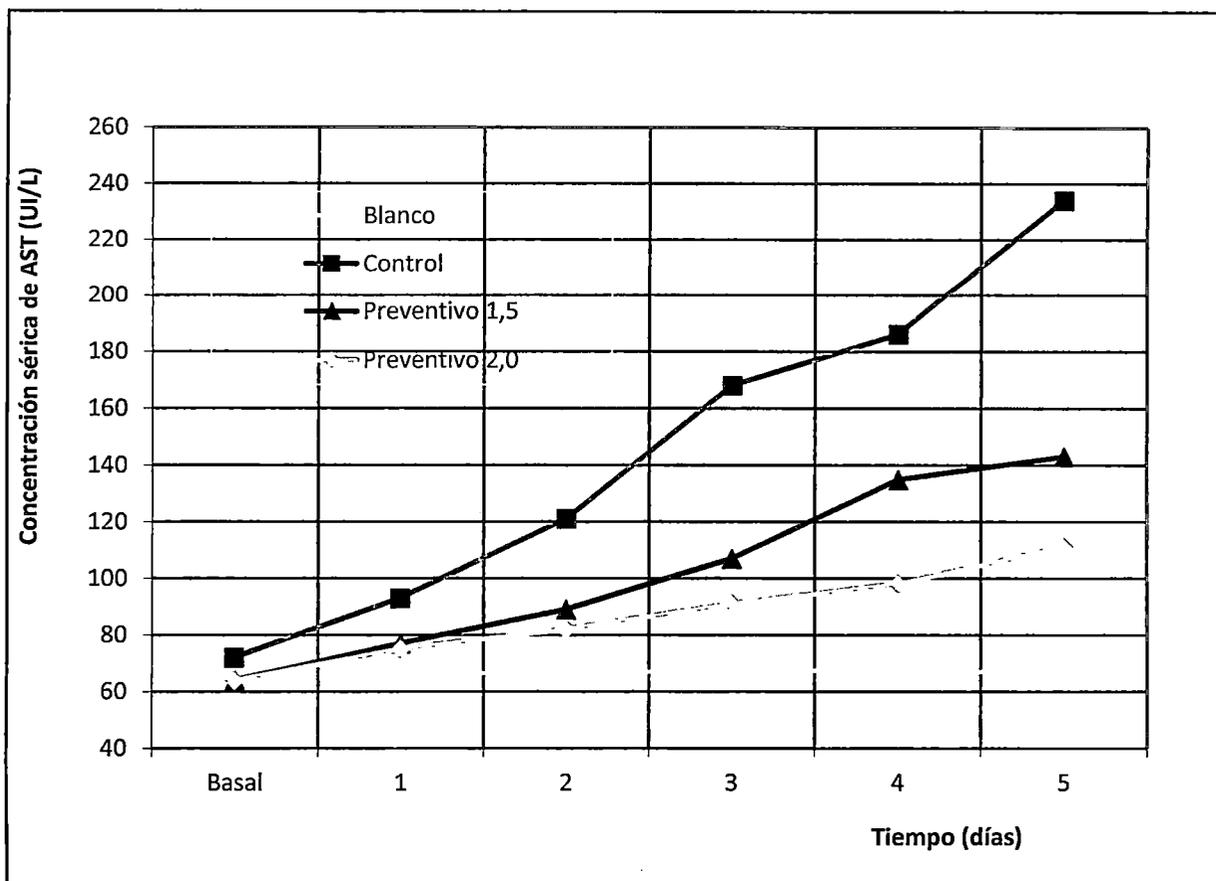
## RESULTADOS Y DISCUSION

**TABLA 1. EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACETICA (TGO)**

GRUPO	Basal	TIEMPO EN DÍAS				
		1	2	3	4	5
Control	72 ± 9,4	93 ± 19,7	121 ± 26	168 ± 33,2	186 ± 52,1	234 ± 46,8
Preventivo 1,5ml/Kg	64 ± 5	77 ± 6.2	89 ± 8,4	107 ± 16 <sup>1</sup>	135 ± 22 <sup>2</sup>	143 ± 21 <sup>2</sup>
Preventivo 2,0ml/Kg	68 ± 8,3	75 ± 8,9	82 ± 14,1	91 ± 25	98 ± 28,3	111 ± 26,5 <sup>1</sup>
Blanco	71 ± 7,8	68 ± 11	65 ± 12,6	69 ± 14,7	66 ± 18,2	68 ± 14,6
n	5	5	5	5	5	5

- La actividad de la transaminasa se expresó en unidades internacionales por litro (UI/L) de suero ± Desviación Estándar.
- Debido a que la muestra no tiene una distribución normal, se aplicó la prueba Kruskal-Wallis, para comparar más de dos medias. Se empleó el valor de  $p < 0,01$  para considerar la diferencia altamente significativa.
- <sup>1</sup>;  $p < 0,05$ , <sup>2</sup>;  $p < 0,01$ , n.s; no significativo
- \*Nomenclatura antigua Transaminasa Glutámica Oxalacética (TGO)

### **GRAFICA 1. EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACETICA (TGO)**



La grafica 1 describe la curva con respecto a la transaminasa (AST) en la cual se observa el grupo control que conforme se va produciendo nuevas situaciones de intoxicación con el tetracloruro de carbono, se va incrementando esta transaminasa por el daño que causa a los hepatocitos del hígado.

Por los resultados obtenidos se puede observar en el caso del grupo preventivo 1.5 comparativamente con el grupo blanco que el apio a esta concentración ha permitido que no haya un incremento de la transaminasa (AST) hasta el segundo día, ya que a partir del tercer día hay una diferencia significativa, lo que demuestra que el apio no pudo neutralizar el efecto toxico del tetracloruro de carbono. Para el cuarto y quinto día la diferencia es mayor siendo altamente significativa con respecto al grupo blanco.

Para el grupo preventivo 2 se puede observar que hasta el 4 día el apio ha logrado neutralizar el efecto toxico del tetracloruro de carbono ha evitado que se dañe el hepatocito y solamente a partir del quinto día se observó diferencia significativa.

Por los datos obtenidos concluimos que la dosis de 2 ml es la dosis más apropiada desde el punto de vista preventivo. En consecuencia el apio tiene un efecto hepatoprotector.

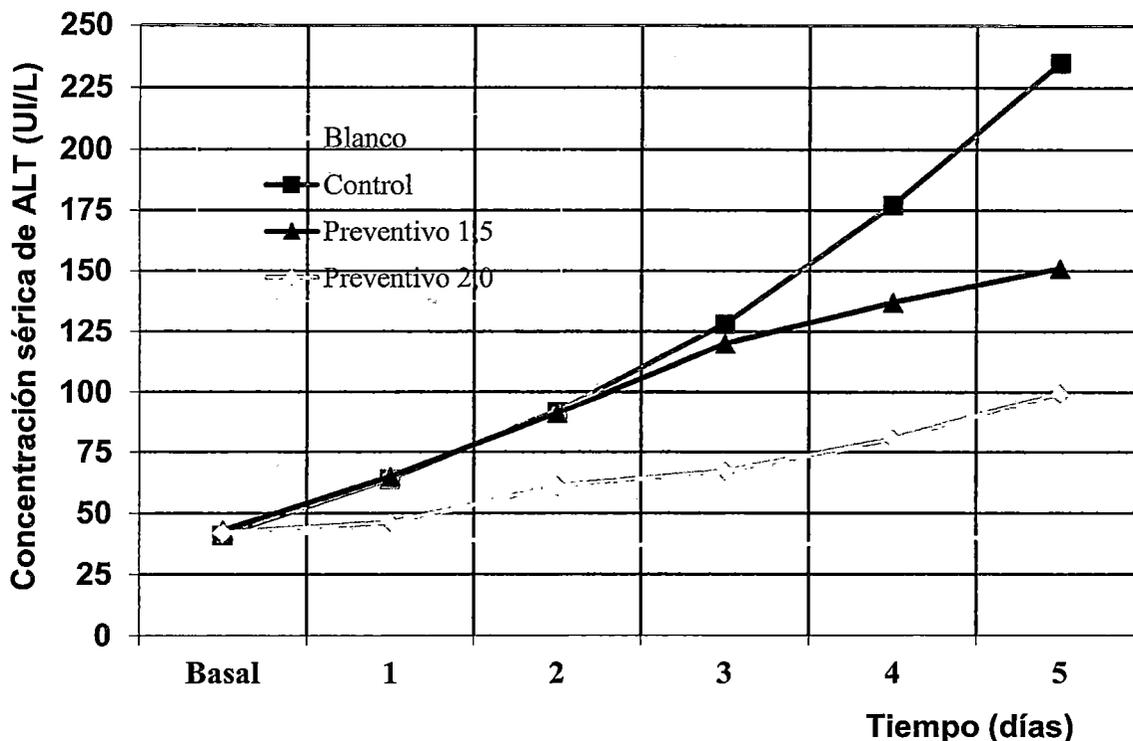
En un trabajo realizado por Troncoso L., Guija E., 2007 con perejil (*Petroselinum sativum*), donde al mismo tiempo se comparó su eficacia con un hepatoprotector farmacológico (FHP: Purinor®). Demostró que al término del período experimental, después del sacrificio de los animales los resultados mostraron que el perejil ejerce mayor defensa que el FHP, frente a la acción nociva del paracetamol, evaluado a travez del AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa) y GGT (gamma glutamil transferasa). Llegando a la conclusión que el perejil ejerce un mayor efecto antioxidante y hepatoprotector que el FHP. (Troncoso L., Guija E., 2007).

**TABLA 2. EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRUVICA (TGP)**

GRUPOS	Basal	TIEMPO EN DÍAS				
		1	2	3	4	5
Control	41 ± 3,9	64 ± 10,2	92 ± 18,2	128 ± 29,4	177 ± 46,9	235 ± 53,2
Preventivo 1,5ml/Kg	43 ± 7,8	65 ± 19,4	91 ± 32	120 ± 30 <sup>1</sup>	137 ± 42,6 <sup>1</sup>	151 ± 39,5 <sup>2</sup>
Preventivo 2,0ml/Kg	42 ± 6,8	46 ± 6,2	61 ± 12,5	67 ± 23	80 ± 25,4 <sup>1</sup>	99 ± 18,9 <sup>1</sup>
Blanco	44 ± 6,1	40 ± 5,2	38 ± 6,8	36 ± 10,1	39 ± 8,8	41 ± 7,9
N	5	5	5	5	5	5

- La actividad de la transaminasa se expresó en unidades internacionales por litro (UI/L) de suero ± Desviación Estándar.
- Debido a que la muestra no tiene una distribución normal, se aplicó la prueba Kruskal-Wallis, para comparar más de dos medias. Se empleó el valor de  $p < 0,01$  para considerar la diferencia altamente significativa.
- <sup>1</sup>;  $p < 0,05$ , <sup>2</sup>;  $p < 0,01$ , n.s; no significativo
- \*Nomenclatura antigua: Transaminasa Glutámica Pirúvica (TGP)

**GRAFICA 2. EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRUVICA(TGP)**



La grafica 2 describe la curva con respecto a la transaminasa (ALT) en la cual se observa el grupo control que conforme se va produciendo nuevas situaciones de intoxicación con el tetracloruro de carbono, se va incrementando los niveles de transaminasa.

Por los resultados obtenidos se puede observar en el caso del grupo preventivo 1.5 que solamente el primer día pudo neutralizar el efecto toxico del el tetracloruro de carbono ó sea el daño al hepatocito.

Por su parte el grupo preventivo 2 soporto hasta el tercer día ya que para el cuarto día presento diferencia significativa. De alguna manera, solo la diferencia de 0.5 ha sido fundamental para neutralizar el efecto toxico del el tetracloruro de carbono.

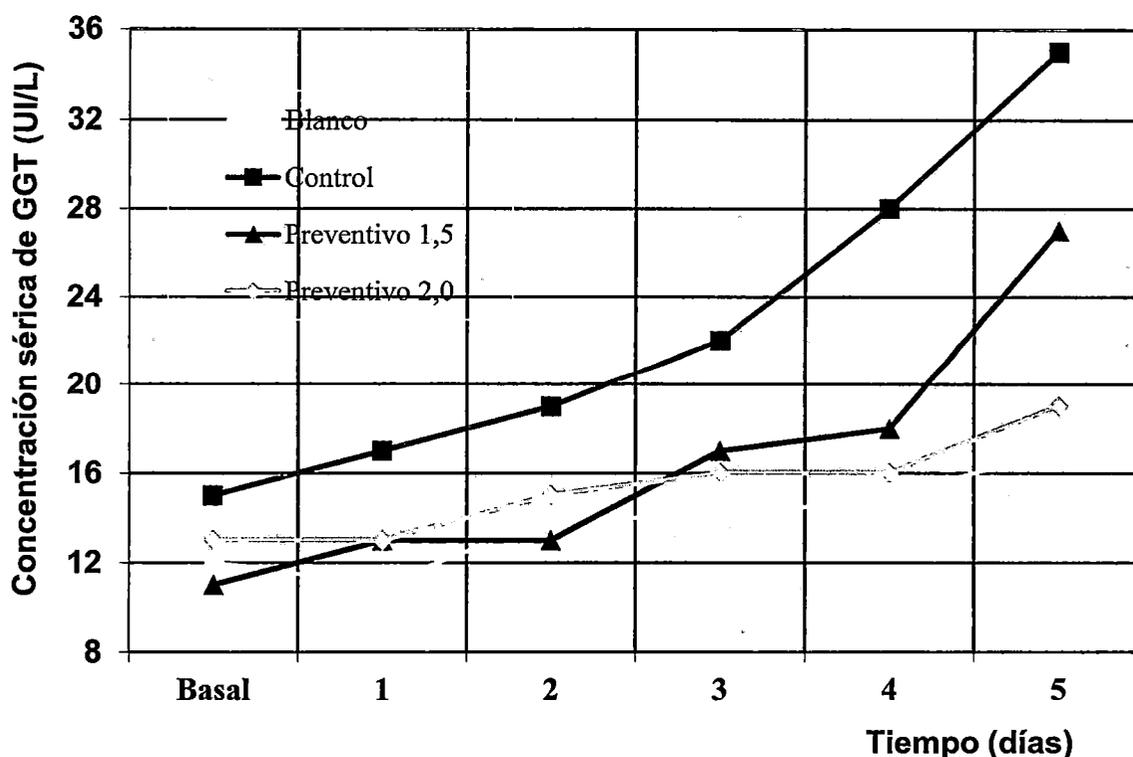
El efecto del apio con respecto a esta transaminasa es ligero ya que se puede ver en la curva la elevación de esta transaminasa. En consecuencia el apio no tiene un efecto hepatoprotector para la ALT.

**TABLA 3. EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)**

GRUPOS	Basal	TIEMPO EN DÍAS				
		1	2	3	4	5
Control	15 ± 3,1	17 ± 4,8	19 ± 6,7	22 ± 7,3	28 ± 5,1	35 ± 6,4
Preventivo 1,5ml/Kg	11 ± 1,6	13 ± 2,2	13 ± 2,2	17 ± 3,4	18 ± 3,9	27 ± 3,7 <sup>1</sup>
Preventivo 2,0ml/Kg	13 ± 1,9	13 ± 2,3	15 ± 2,6	16 ± 3,1	16 ± 3,2	19 ± 4,5
Blanco	12 ± 1,8	11 ± 2,3	14 ± 3,5	14 ± 2,9	15 ± 4,5	17 ± 4,2
N	5	5	5	5	5	5

- La actividad de la transaminasa GGT se expresó en unidades internacionales por litro (UI/L) de suero ± Desviación Estándar.
- Debido a que la muestra no tiene una distribución normal, se aplicó la prueba Kruskal-Wallis, para comparar más de dos medias. Se empleó el valor de  $p < 0,01$  para considerar la diferencia altamente significativa.
- <sup>1</sup>;  $p < 0,05$ , <sup>2</sup>;  $p < 0,01$ , n.s; no significativo

### **GRAFICA 3. EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)**



La grafica 3 describe la curva con respecto a la transaminasa (GGT) en la cual se observa como en el grupo control que conforme se va produciendo nuevas situaciones de intoxicación con el tetracloruro de carbono, se va incrementando el daño hepático.

Por los resultados obtenidos se puede observar que en el caso del grupo preventivo 1.5 este ha permitido que no haya un incremento de la transaminasa (GGT) hasta el cuarto día, demostrando que el apio pudo neutralizar el efecto toxico del el tetracloruro de carbono. Para el quinto día si se encontró diferencia significativa.

Para el caso del grupo preventivo 2 se observa que hasta el quinto día el apio ha logrado neutralizar con efectividad el efecto toxico del el tetracloruro de carbono, encontrándose en consecuencia un excelente efecto preventivo.

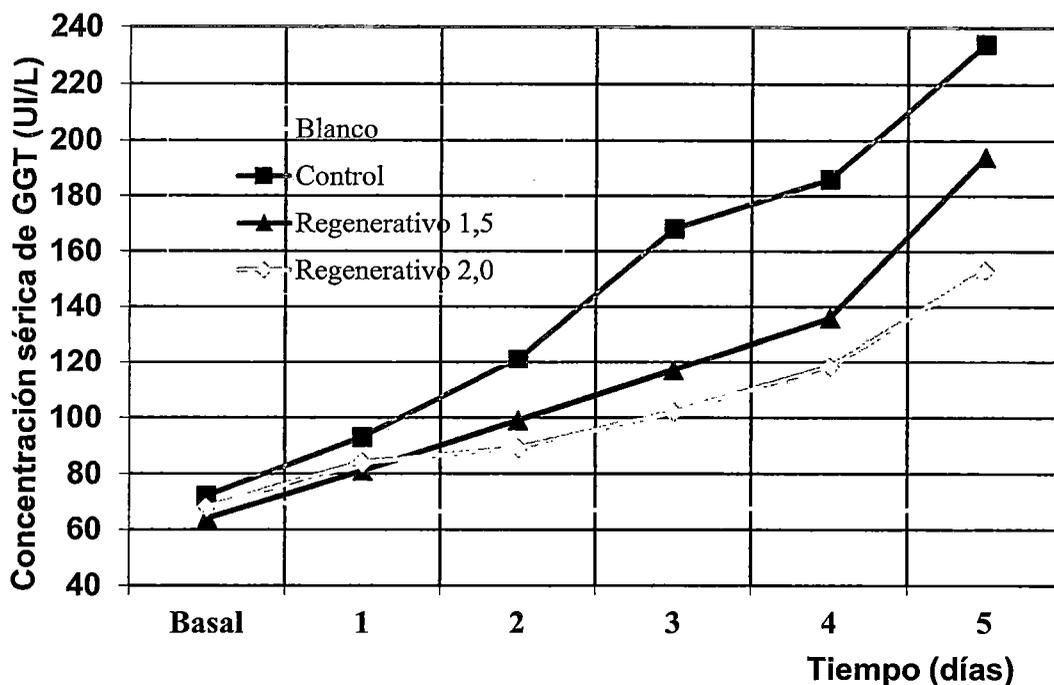
Estos hallazgos nos permiten recomendar el empleo del apio como tratamiento (a esta concentración) para contrarrestar el daño hepático con respecto a la transaminasa (GGT).

**TABLA 4. EFECTO PROTECTOR DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)**

GRUPOS	Basal	TIEMPO EN DÍAS				
		1	2	3	4	5
Control	72 ± 9,4	93 ± 19,7	121 ± 26	168 ± 33,2	186 ± 52,1	234 ± 46,8
Regenerativo 1,5ml/Kg	64 ± 7,6	81 ± 9,5	99 ± 9,7 <sup>1</sup>	117 ± 11,9 <sup>1</sup>	136 ± 17,5 <sup>2</sup>	194 ± 21,6 <sup>2</sup>
Regenerativo 2,0ml/Kg	68 ± 7,4	84 ± 10,1	89 ± 12,8	102 ± 12,6 <sup>1</sup>	118 ± 14,6 <sup>1</sup>	153 ± 18,2 <sup>1</sup>
Blanco	71 ± 7,8	68 ± 11	65 ± 12,6	69 ± 14,7	66 ± 18,2	68 ± 14,6
N	5	5	5	5	5	5

- La actividad de la transaminasa se expresó en unidades internacionales por litro (UI/L) de suero ± Desviación Estándar.
- Debido a que la muestra no tiene una distribución normal, se aplicó la prueba Kruskal-Wallis, para comparar más de dos medias. Se empleó el valor de  $p < 0,01$  para considerar la diferencia altamente significativa.
- <sup>1</sup>;  $p < 0,05$ , <sup>2</sup>;  $p < 0,01$ , n.s; no significativo
- \*Nomenclatura antigua Transaminasa Glutámica Oxalacética (TGO)

**GRAFICA 4. EFECTO REGENERATIVO DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)**



En el grupo regenerativo 1 se observa en la gráfica respectiva que el apio presentó un efecto regenerativo a la dosis de 1.5 ml solo el primer día de experimentación ha contrarrestado así el daño hepático causado por el CCL<sub>4</sub>. En el grupo regenerativo 2 se puede observar en la que el apio a una concentración de 2 ml ha contrarrestado el daño hepático solamente hasta el segundo día.

Nuestros resultados demuestran que el comportamiento de todos los grupos experimentales fueron idénticos hasta el primer día, debido a que el propio animal se está protegiendo así mismo evitando el daño hepático, mientras que segundo día vemos daño hepático a través de la elevación de los niveles de transaminasa AST. A partir del tercer día se nota que hay una diferencia significativamente con el grupo control.

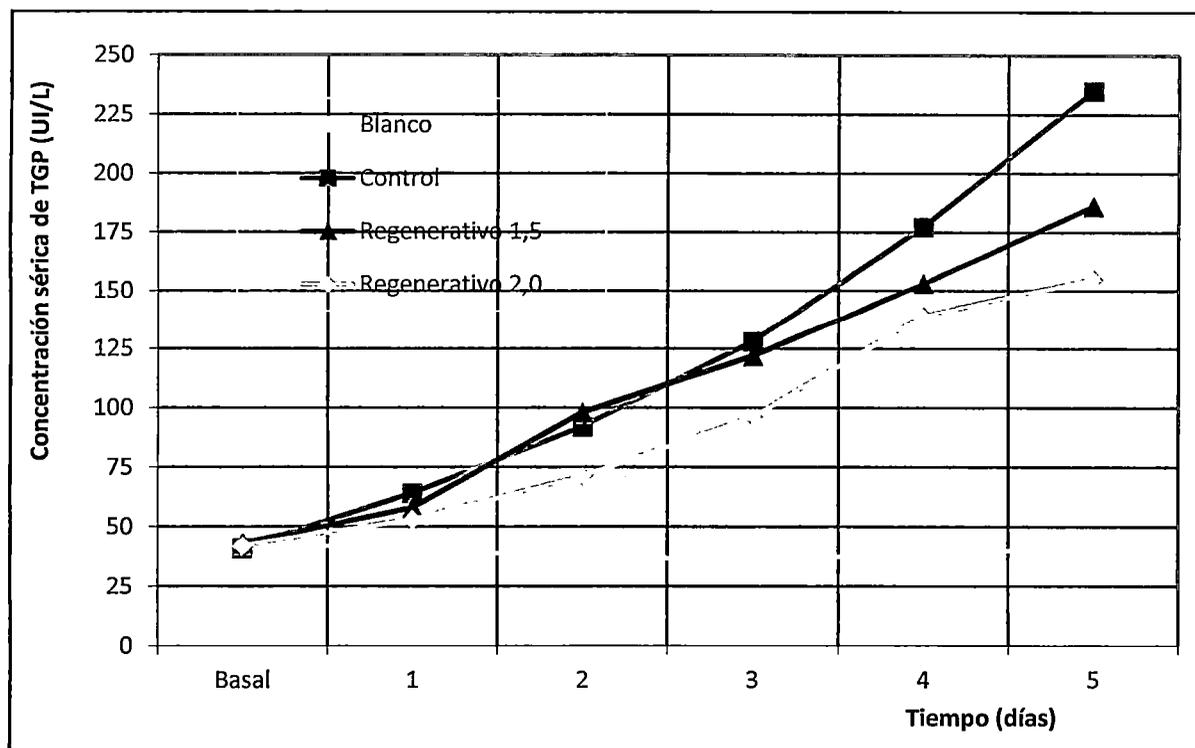
De otro lado, a partir del tercer día vemos que con el preventivo 2 no ha podido contrarrestado el daño hepático causado por el tetracloruro de carbono.

**TABLA 5. EFECTO REGENERATIVO DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)**

GRUPOS	Basal	TIEMPO EN DÍAS				
		1	2	3	4	5
Control	41 ± 3,9	64 ± 10,2	92 ± 18,2	128 ± 29,4	177 ± 46,9	235 ± 53,2
Regenerativo 1,5mg/100g	43 ± 7,8	58 ± 9 <sup>1</sup>	98 ± 13 <sup>2</sup>	122 ± 23 <sup>2</sup>	153 ± 28 <sup>2</sup>	186 ± 26,3 <sup>2</sup>
Regenerativo 2,0mg/100g	42 ± 8	53 ± 8	71 ± 18 <sup>1</sup>	96 ± 28 <sup>1</sup>	139 ± 17 <sup>2</sup>	155 ± 14 <sup>2</sup>
Blanco	44 ± 6,1	40 ± 5,2	38 ± 6,8	36 ± 10,1	39 ± 8,8	41 ± 7,9

- La actividad de la transaminasa se expresó en unidades internacionales por litro (UI/L) de suero ± Desviación Estándar.
- Debido a que la muestra no tiene una distribución normal, se aplicó la prueba Kruskal-Wallis, para comparar más de dos medias. Se empleó el valor de  $p < 0,01$  para considerar la diferencia altamente significativa.
- <sup>1</sup>;  $p < 0,05$ , <sup>2</sup>;  $p < 0,01$ , n.s; no significativo
- \*Nomenclatura antigua: Transaminasa Glutámica Pirúvica (TGP)

## **GRAFICA 5. EFECTO REGENERATIVO DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)**



Observando la gráfica vemos los siguientes resultados:

En el grupo control se puede observar que el incremento del daño hepático es elevado, demostrado por los altos niveles de transaminasa plasmática que se obtuvo para este grupo que no se le administró ningún tratamiento.

En el grupo regenerador 1 se encontró que el apio tuvo un efecto regenerador a la dosis de 1.5 ml solo al primer día de tratamiento. De la misma manera que el grupo regenerador 1, el grupo regenerador 2 se puede observar en la gráfica que el apio a una concentración de 2 ml ha contrarrestado solamente el daño hepático el primer día. En consecuencia, el efecto regenerador del apio para la transaminasa ALT es relativo.

Nuestros resultados demuestran que la ALT es más específica de daño hepático que la AST, para el modelo utilizado, debido a que la primera se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la AST,

además del citosol y mitocondria, se encuentra en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos. La elevación sérica de transaminasas debido a que se vierte en ella, a pesar que su contenido enzimático de los hepatocitos aunque a pesar que su elevación enzimática puede no relacionarse con la gravedad del daño. Así, se puede considerar tal como lo dice la teoría que en la enfermedad hepática existente el aumento de la actividad de la ALT y de la AST.

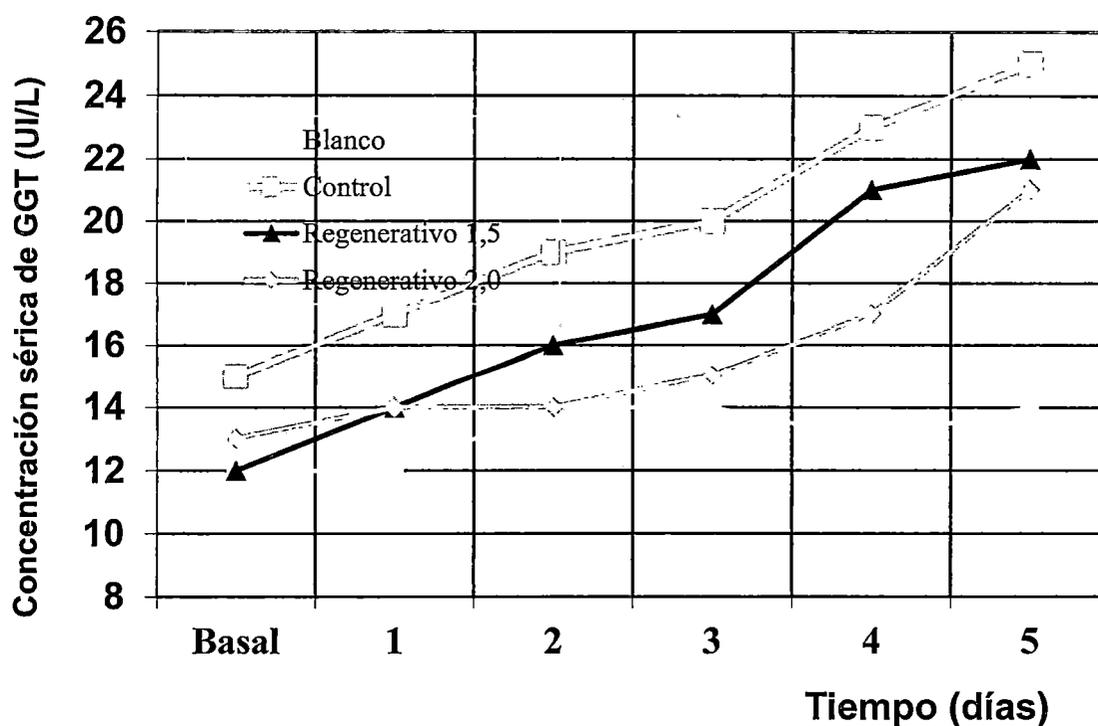
Otros estudios realizados como la **ACTIVIDAD HEPATOPROTECTOR (*Rattus novergicus*) CON HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR TETRACLORURO DE CARBONO**, se demostró que el diente de león tiene actividad hepatoprotectora según las pruebas bioquímicas de transaminasas hepáticas realizadas a ratas administradas el extracto de diente de león (Mercedes de Jesus. A., 2012).

**TABLA 6. EFECTO REGENERATIVO DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)**

GRUPOS	Basal	TIEMPO EN DÍAS				
		1	2	3	4	5
Control	15 ± 3,1	17 ± 4,8	19 ± 6,7	20 ± 7,3	23 ± 5,1	25 ± 6,4
Regenerativo 1,5mL/Kg	12 ± 1,2	14 ± 2,9	16 ± 3	17 ± 1,4 <sup>1</sup>	21 ± 2,3 <sup>2</sup>	22 ± 4,0 <sup>2</sup>
Regenerativo 2,0mL/Kg	13 ± 1,7	14 ± 3,4	14 ± 2	15 ± 2,6	17 ± 2,0 <sup>2</sup>	21 ± 3,2 <sup>2</sup>
Blanco	12 ± 1,8	12 ± 2,5	14 ± 1,6	14 ± 1,2	13 ± 1,8	14 ± 1,5
N	5	5	5	5	5	5

- La actividad de la transaminasa GGT se expresó en unidades internacionales por litro (UI/L) de suero ± Desviación Estándar.
- Debido a que la muestra no tiene una distribución normal, se aplicó la prueba Kruskal-Wallis, para comparar más de dos medias. Se empleó el valor de  $p < 0,01$  para considerar la diferencia altamente significativa.
- <sup>1</sup>;  $p < 0,05$ , <sup>2</sup>;  $p < 0,01$ , n.s; no significativo

**FIGURA 6. EFECTO REGENERATIVO DEL APIO PARA LA TRANSAMINASA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)**



La gráfica 6 por su parte nos demuestra que:

El grupo regenerativo 1 que el apio tuvo un efecto regenerativo a la dosis de 1.5 ml contrarrestando el daño hepático causado por el CCL<sub>4</sub> pero solo hasta el segundo día de experimentación. En el grupo regenerativo 2 se puede observar por la gráfica que el apio a una concentración de 2 ml ha contrarrestando el daño hepático hasta el tercer día del análisis estadístico vemos que hay una diferencia altamente significativa con el preventivo 2 hasta el tercer día de experimentación respecto al preventivo 1 ya que este último solo ha podido contrarrestar el daño hepático hasta el segundo día con relación al preventivo 2 que contrarrestó el daño causado por el tetracloruro de carbono hasta el tercer día.

Los resultados hasta aquí presentados nos señalan que el efecto regenerador es relativo con el apio. Ya que tenemos mejor un efecto hepatoprotector que regenerador lo cual nutricionalmente esto nos sirve para prevenir enfermedades hepáticas.

Esta enzima GGT juega un papel importante en el ciclo del gamma glutamil ya que es una vía para la síntesis y degradación de glutatión (antioxidante natural) y de la desintoxicación de las drogas y xenobioticos.

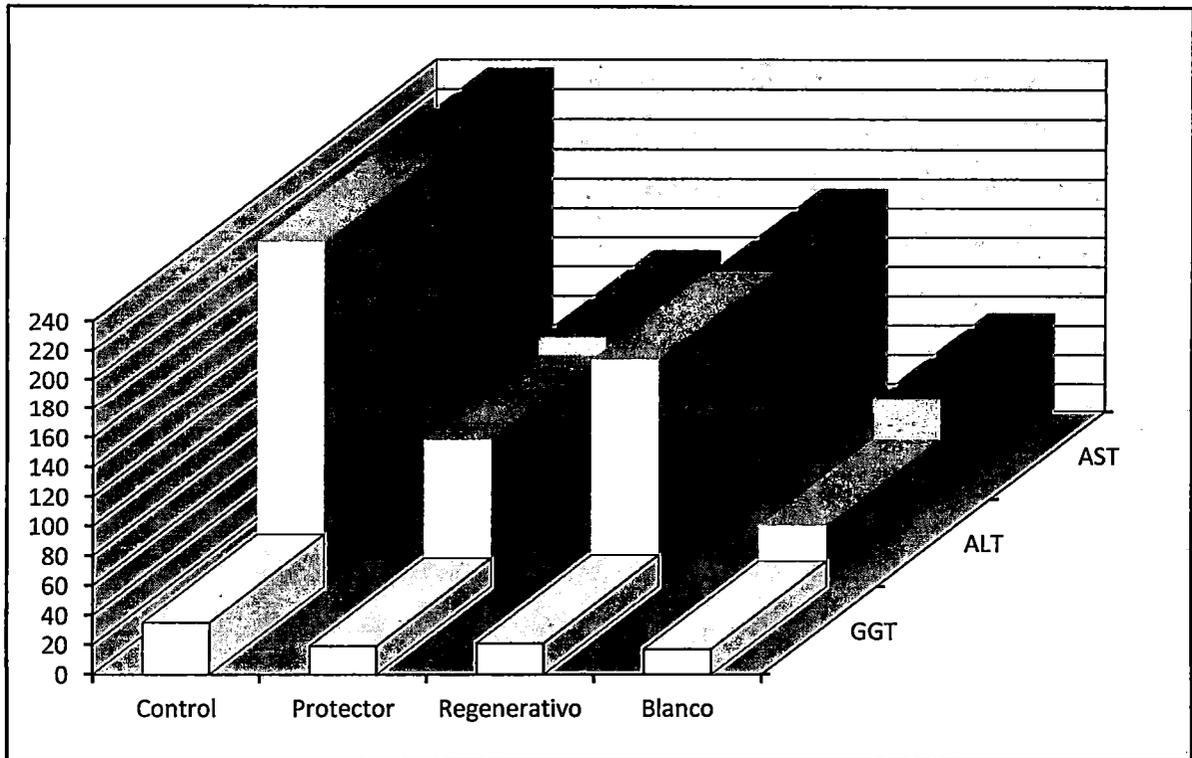
En un trabajo realizado por Troncoso L., Guija E., 2007 con perejil (*Petroselinum sativum*), donde al mismo tiempo se comparó su eficacia con un hepatoprotector farmacológico (FHP: Purinor®). Demostró que al término del período experimental, después del sacrificio de los animales los resultados mostraron que el perejil ejerce mayor defensa que el FHP, frente a la acción nociva del paracetamol, evaluado a travez del AST (aspartato aminotransferasa), ALT. (alanina aminotransferasa) y GGT (gamma glutamil transferasa). Llegando a la conclusión que el perejil ejerce un mayor efecto antioxidante y hepatoprotector que el FHP. (Troncoso L., Guija E., 2007).

**TABLA 7. CUADRO COMPARATIVO DE EFECTO PROTECTOR Y REGENERATIVO**

Grupo de Estudio	TRANSAMINASA					
	AST	Sig.	ALT	Sig.	GGT	Sig.
Blanco	68	a/	41	a/	17	a/
Control	234	b/	235	b/	35	b/
Protector	111	c/a	99	c/a	19	c/a
Regenerativo	153	d/	155	d/c	21	d/

- La actividad de la transaminasa GGT se expresó en unidades internacionales por litro (UI/L) de suero  $\pm$  Desviación Estándar.
- Debido a que la muestra no tiene una distribución normal, se aplicó la prueba Kruskal-Wallis, para comparar más de dos medias. Se empleó el valor de  $p < 0,01$  para considerar la diferencia altamente significativa.
- <sup>1</sup>;  $p < 0,05$ , <sup>2</sup>;  $p < 0,01$ , n.s; no significativo

## GRAFICA N° 7: CUADRO COMPARATIVO DE EFECTO PROTECTOR Y REGENERATIVO



En el gráfico se puede observar que el grupo protector a la dosis de 2 ml de extracto puro de apio, tuvo mejor efecto hepatoprotector para la transaminasa GGT seguida por la ALT y finalmente la AST. Ya que a esta dosis la transaminasas se asemejaba a los valores del grupo blanco.

En cuanto al grupo regenerativo se puede observar que los niveles de las transaminasas se asemejan a los valores del grupo control ya que el apio a la dosis de 2 ml presentó una ligera capacidad regenerativa.

El extracto puro de apio (*Apium Graveolens*) a la dosis de 2 ml tiene un efecto hepatoprotector frente a la injuria de tetracloruro de carbono para la inducción del daño hepático

## CAPITULO V

### CONCLUSIONES

**PRIMERA:** La administración de tetracloruro de carbono incremento de manera altamente significativa ( $P < 0.01$ ) los niveles de las transaminasas séricas; gamma glutamil-transpeptidasa (GGT). Transaminasa glutámica pirúvica (TGP), transaminasa glutámica oxalacetica (TGO) hasta el quinto día de administración lo cual demostró la efectividad del método de inducción de daño hepático comparativamente con los grupos blancos.

**SEGUNDA:** La administración de extracto puro de apio (*Apium Graveolens*), 2ml tiene un efecto protector frente a la inducción del daño hepático hasta el quinto día de provocada la injuria, en especial para la transaminasa GGT.

**TERCERA:** La administración del extracto puro de (*Apium Graveolens*) se presentó una ligera capacidad regenerativa hasta el segundo día de tratamiento, observado especialmente con la transaminasa GGT.

**CUARTA:** El efecto protector a 2 ml de extracto puro de apio (*Apium Graveolens*) se corrobora según estudios histopatológicos que la necrosis celular es ligera y presento las células de kupffer normales, mientras que a la para el grupo regenerativo, no se observó una recuperación marcada del tejido, encontrándose necrosis moderada y con una disposición de los hepatocitos alterados.

## **CAPITULO VI**

### **RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda el consumo de apio por su alto contenido en antioxidantes y ahora por su efecto hepatoprotector, debe ser incluida en nuestra alimentación diaria.
2. Realizar estudios pre-clínicos para determinar cuál o cuáles son los principios activos son más efectivos para el hepatoprotector del apio
3. Difundir nuestros resultados obtenidos a la población para la mejora de la calidad de nutricional de nuestra población.

## CAPITULO VII

### BIBLIOGRAFIA

1. BERTRAM, G., Farmacología Básica y Clínica., 8a ed., México D.F - México., El Manual Moderno., 2003., Pp., 71.
2. CÁRDENAS, M., Farmacología., Riobamba – Ecuador., Workcenter., 2011., Pp., 490-493.
3. CONTRERA, E., Retorno a las Plantas Medicinales., Madrid – España., Ciencia y Técnica., 2004., Pp., 56-58.
4. . DOMÍNGUEZ, X., Métodos de investigación de Fitoquímica., México D.F - México., Limusa., 2004., Pp., 973.
5. PRIVES, M., Anatomía Humana., 5a ed., Mir-Moscú., 1995., Pp., 238-240.
6. FLOREZ, J., Farmacología Humana., México D.F - México., 2003., Pp., 204-205.
7. GUYTON, A., Tratado de Fisiología Médica., 10a ed., México D.F - México., Mc Graw - Hill Interamericana., 2001., Pp., 961-966.
8. CAPACIDAD FUNCIONAL DEL HÍGADO  
<http://www.creces.cl/new/index.asp?tc=1&nc=5&tit=&art=1000&U>  
2012/03/20
9. HEPATOTÓXICOS [http://escuela.med.puc.cl/publ/dha/dha\\_12814.html](http://escuela.med.puc.cl/publ/dha/dha_12814.html)  
2011/02/21
10. ENFERMEDADES DEL HÍGADO- MSP  
<http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=40234>  
2011/11/21
11. HEPATOTOXICIDAD <http://es.wikipedia.org/wiki/Hepatotoxicidad>  
2011/12/15
12. HÍGADO <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c1-1-3-5.html>  
2011/11/23- 91 -
13. ROSETEN, E., Diccionario de Especialidades Farmacéutica PLM., 21a ed., 1994., Pp., 528 – 529. 21. SAMANIEGO, R., Fundamentos de la

Farmacología Médica., Quito - Ecuador., Universitaria., 1997., Pp., 1343-1347.

14. CLORURO DE CARBONO (IV)  
[http://es.wikipedia.org/wiki/Cloruro\\_de\\_carbono\\_\(IV\)](http://es.wikipedia.org/wiki/Cloruro_de_carbono_(IV)) 2012/03/04
15. MECANISMO DE ACCIÓN DEL TETRACLORURO DE CARBONO  
<http://www.scribd.com/doc/6873059/Hidrocarburos> 2012/01/21
16. AQUINO, J., ZEGARRA, F., Bioquímica II., 2000., Pp., 70
17. TRANSAMINASAS  
[http://www.saludalia.com/docs/Salud/web\\_saludalia/pruebas\\_diagnosticas/transaminasas/doc/doc\\_trans.htm](http://www.saludalia.com/docs/Salud/web_saludalia/pruebas_diagnosticas/transaminasas/doc/doc_trans.htm) 2012/01/04
18. VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD HEPÁTICA  
<http://www.neogymonline.com/foro/.php?9330-Gu%EDa-b%E1sica-sobre-el-uso-de-los-hepatoprotectores> 2011/11/25- 93 –
19. VALORES NORMALES DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS EN LAS RATAS  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-sci_arttext) 2012/03/08
20. MEJÍA, G., Interpretación Clínica de Laboratorio., 5a ed., Bogotá-Colombia., Médica Panamericana., 1996., Pp., 270-273.
21. VALORES ANORMALES DE TRANSAMINASAS  
<http://boards2.melodysoft.com/que-son-las-transaminasas> 2012/01/15
22. PALTÁN, J., Anatomía., Fisiología e Higiene.,
23. PERFIL HEPÁTICO  
[http://www.labyes.com.ar/espanol/trihepat\\_pruebas.html](http://www.labyes.com.ar/espanol/trihepat_pruebas.html) 2011/11/22
24. ANTONIO, B., diccionario enciclopédico de plantas útiles del peru., cusco-peru., 1999., Pp 34
25. MONTERO, M., Guías Y técnicas del manejo poscosecha de apio., San Jose -Costa rica., IMPRENTA NACIONAL 2004., Pp., 05-08.
26. COMPOSICIÓN DEL APIO <http://el-apio.blogspot.com/2010/06/taxonomia-y-morfologia-del-apio.html>
27. APIO <http://www.ayurvedacursos.com/cursosonlinepdfs/APIO-%20EXTRACTO%20CURSO%20NUTRITERPIA-%20PDF.pdf>
28. HEPATOPROTECTORES <http://www.tupincho.net/los-hepatoprotectores-uso-correcto.html> 2012/01/21
29. HEPATOPROTECTORES EFICACES  
<http://www.hierbitas.com/sintomas/Hepato-protectores.htm> 2011/11/21

30. SIMEPAR <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/27095.htm>  
2012/04/23
31. REMINGTON, N., Farmacia de Remington., 24a ed., Buenos Aires -  
Argentina., Panamericana Lucía., 2003., Pp., 1893, 1895.- 88 –
32. SILIMARINA [http://www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones](http://www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones/higado.htm)  
[/higado.htm](http://www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones/higado.htm) 2012/04/22
33. RATTUS NOVERGICUS [http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/](http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/Rattusnorvegicus00pdf)  
[/Rattusnorvegicus00pdf](http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/Rattusnorvegicus00pdf) 2012/05/23- 92 –

# ANEXOS

**ANEXOS**  
**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

FICHA N° : .....

GRUPO : CONTROL

TRATAMIENTO : .....DOSIS: .....

DATOS	FECHA	PESO INICIAL	TGO BASAL	TGP BASAL	GGT BASAL
RATA 1					
RATA 2					
RATA 3					
RATA 4					
RATA 5					
RATA 6					
RATA 7					

DATOS	FECHA	PESO INICIAL	TGO BASAL	TGP BASAL	GGT BASAL
RATA 1					
RATA 2					
RATA 3					
RATA 4					
RATA 5					
RATA 6					
RATA 7					

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA N° : .....

GRUPO : EXPERIMENTAL N°.....

TRATAMIENTO : .....DOSIS: .....

DATOS	FECHA	PESO INICIAL	TGO BASAL	TGP BASAL	GGT BASAL
RATA 1					
RATA 2					
RATA 3					
RATA 4					
RATA 5					

DATOS	FECHA	PESO INICIAL	TGO BASAL	TGP BASAL	GGT BASAL
RATA 1					
RATA 2					
RATA 3					
RATA 4					
RATA 5					

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

FICHA N° : .....

GRUPO : BLANCO

TRATAMIENTO : .....DOSIS: .....

DATOS	FECHA	PESO FINAL	TGO FINAL	TGP FINAL	GGT FINAL
RATA 1					
RATA 2					
RATA 3					
RATA 4					
RATA 5					

DATOS	FECHA	PESO INICIAL	TGO BASAL	TGP BASAL	GGT BASAL
RATA 1					
RATA 2					
RATA 3					
RATA 4					
RATA 5					



## IMÁGENES HISTOLÓGICAS

FIGURA :Hígado normal Grupo Blanco HE (40x)

1. No se observa necrosis.
2. Disposición de los hepatocitos en columna

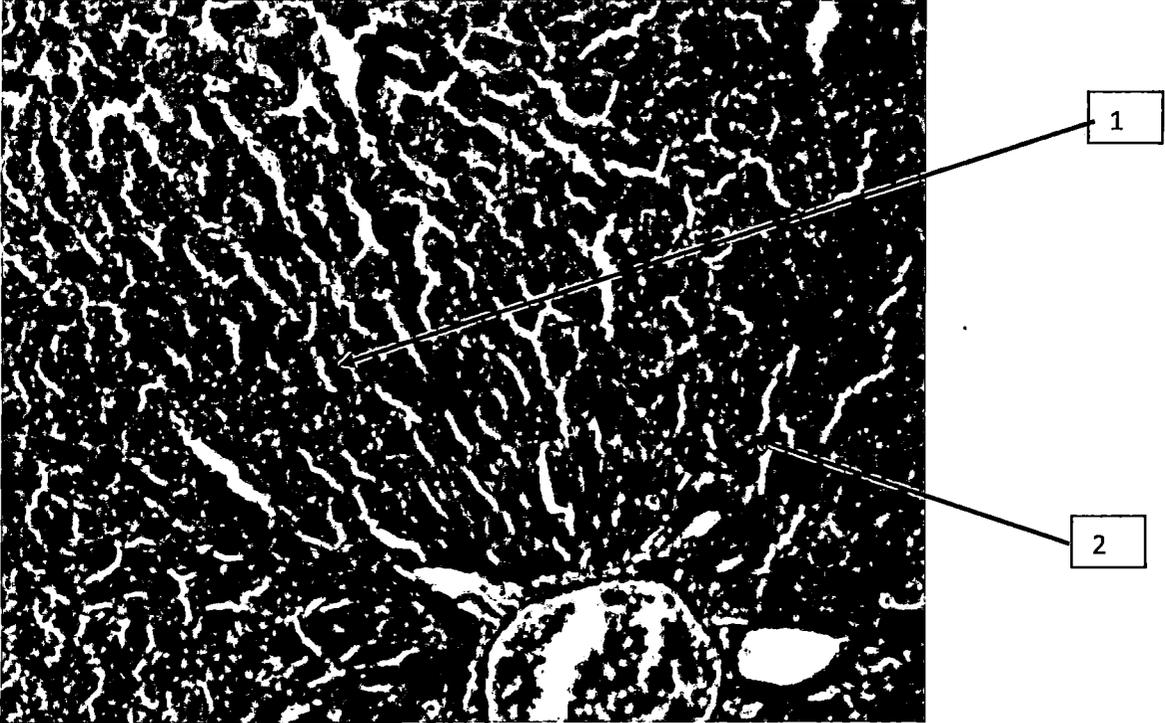


FIGURA: Hígado injuriado con TCC HE (40x)

1. Se observa necrosis severa.
2. Presencia de restos nucleares (destrucción de hepatocitos).
3. Hipertrofia de células de Kupffer

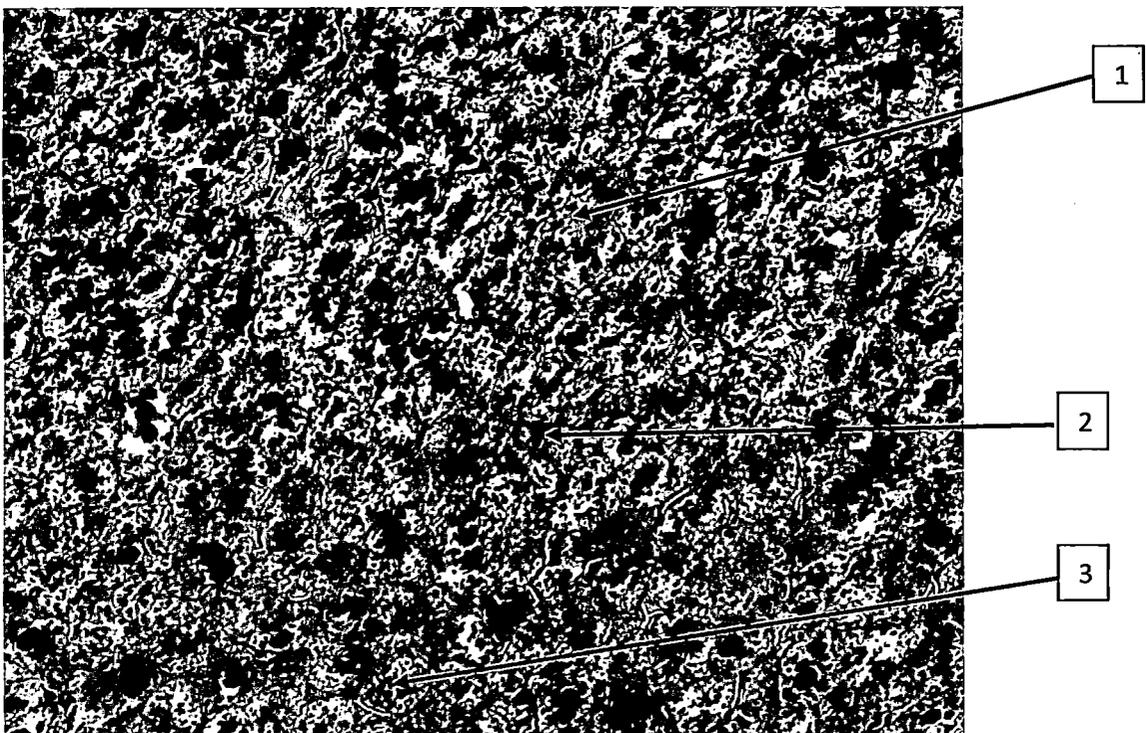


FIGURA: Hígado Grupo Protector dosis 1.0HE (100x)

1. Necrosis moderada.
2. Espacio portal alterado.
3. Células de kupffer normales.

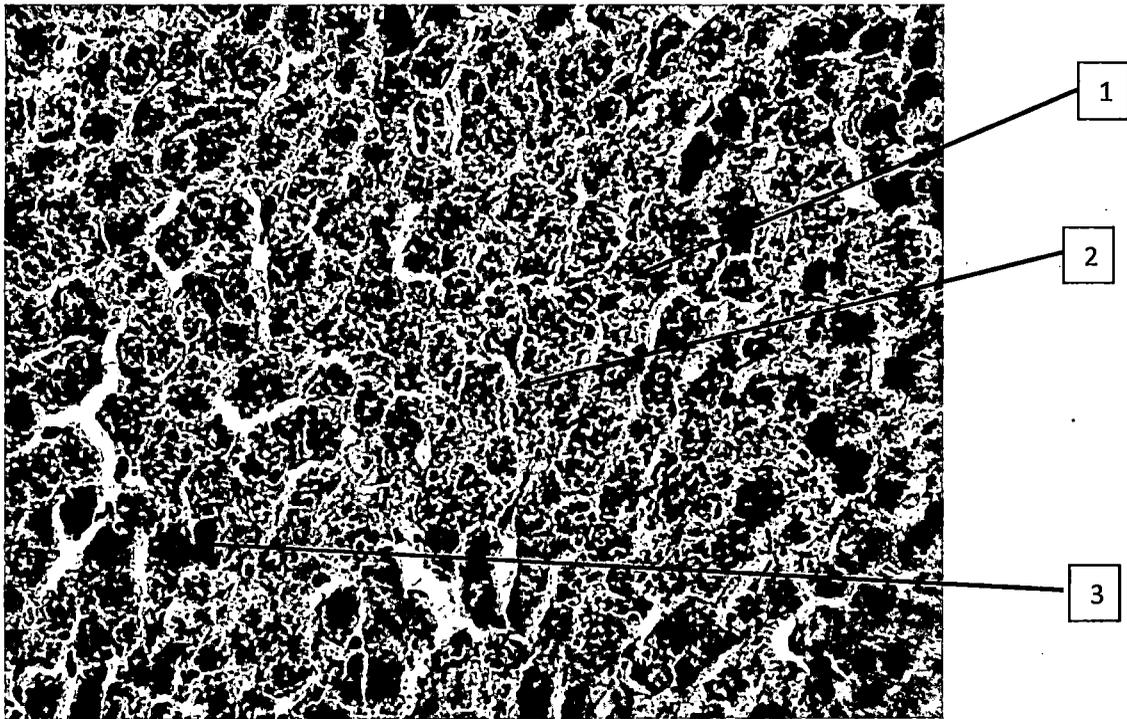


FIGURA: Hígado Preventivo dosis 2.0. HE (100x)

1. Necrosis ligera.
2. Espacio portal normal.
3. Células de kupffer normales.
4. Ligera regeneración de hepatocitos (binucleados)

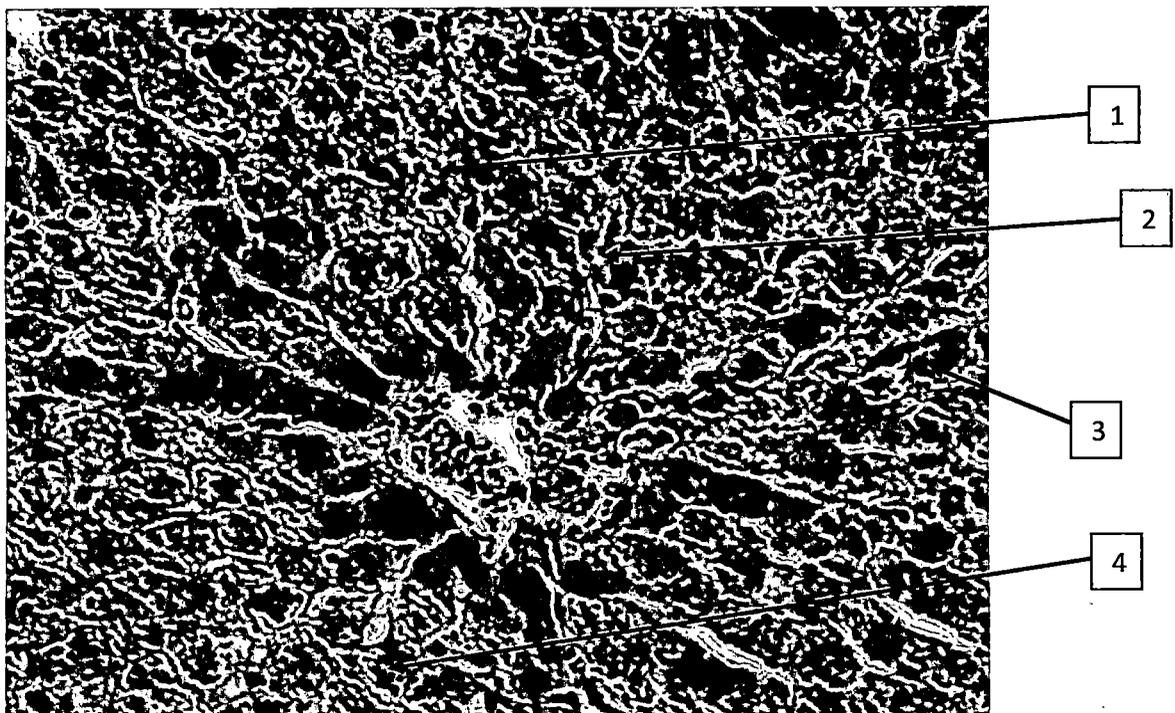


FIGURA: Hígado Grupo Regenerativo dosis 1.0 HE (100x)

1. Necrosis de moderada a alta. 2. No se observa recuperación de la disposición de los hepatocitos.

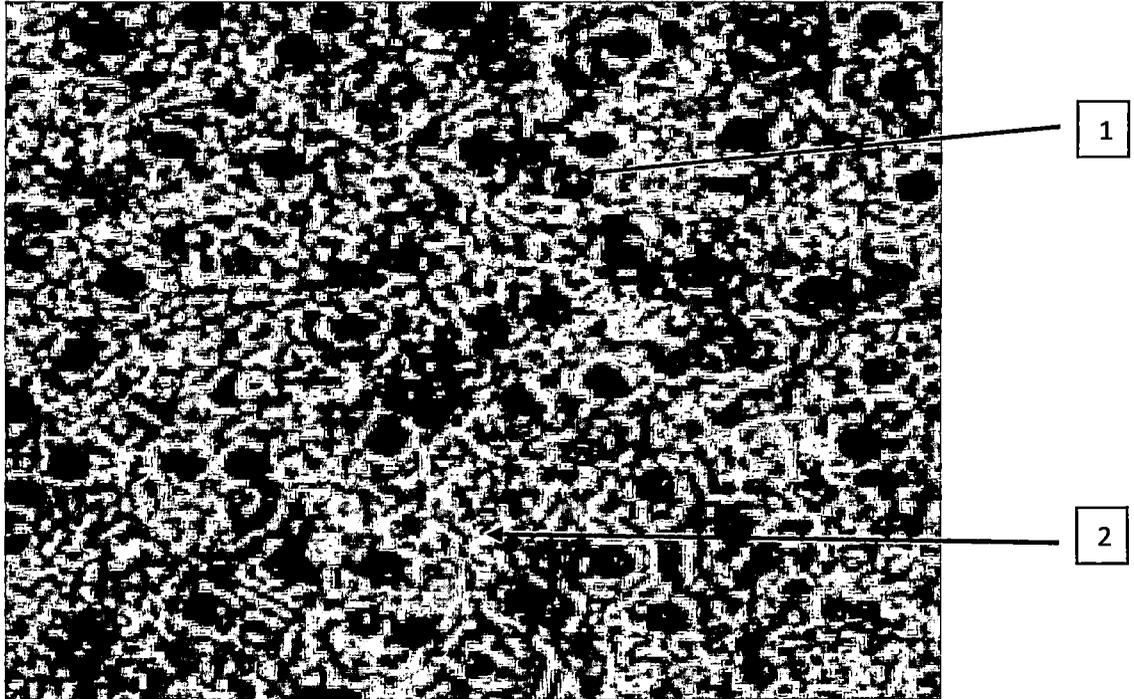
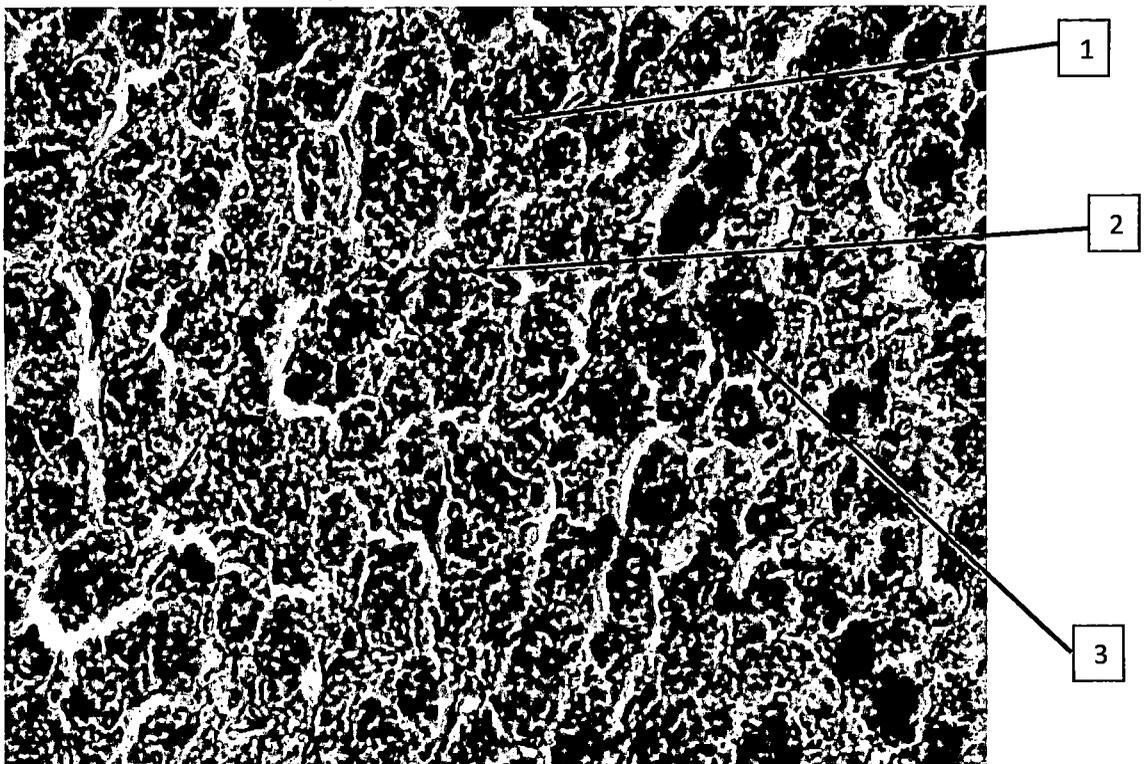


FIGURA: Hígado Grupo Regenerativo dosis 2.0. HE (100x)

1. Necrosis ligera a moderada. 2. Ligera recuperación de la disposición de los hepatocitos. 3. Pocas células de kupffer aparentemente normales



REALIZANDO LA EXTRACCION DEL JUGO DEL APIO



REALIZANDO LA EXTRACCION DEL JUGO DEL APIO



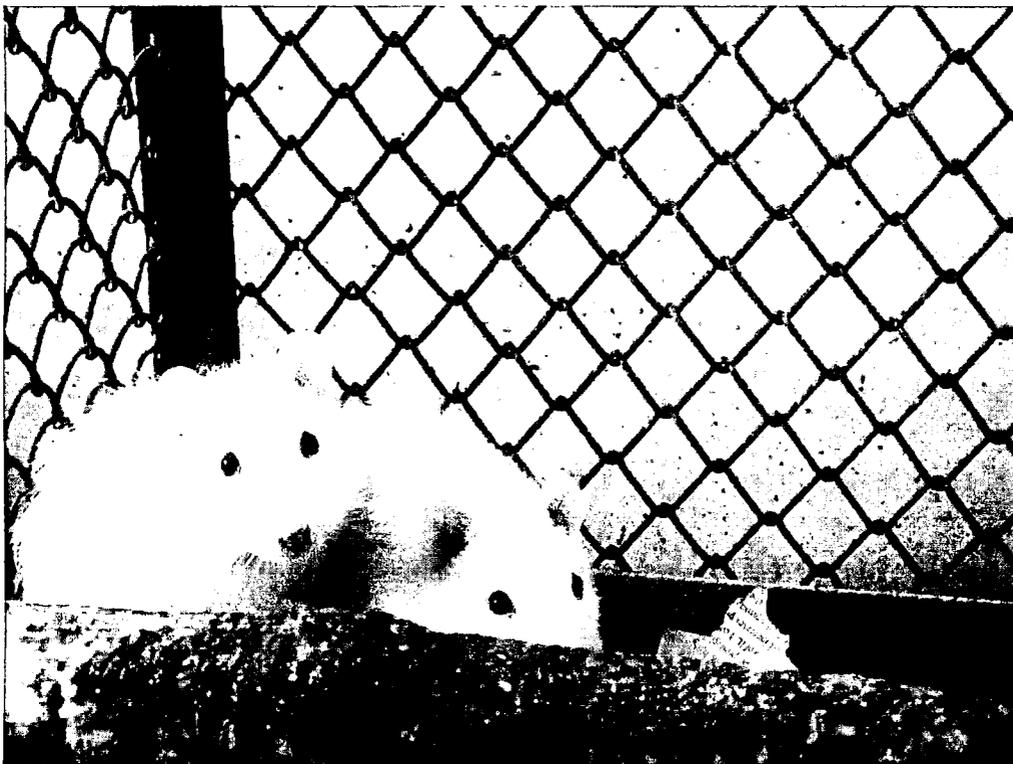
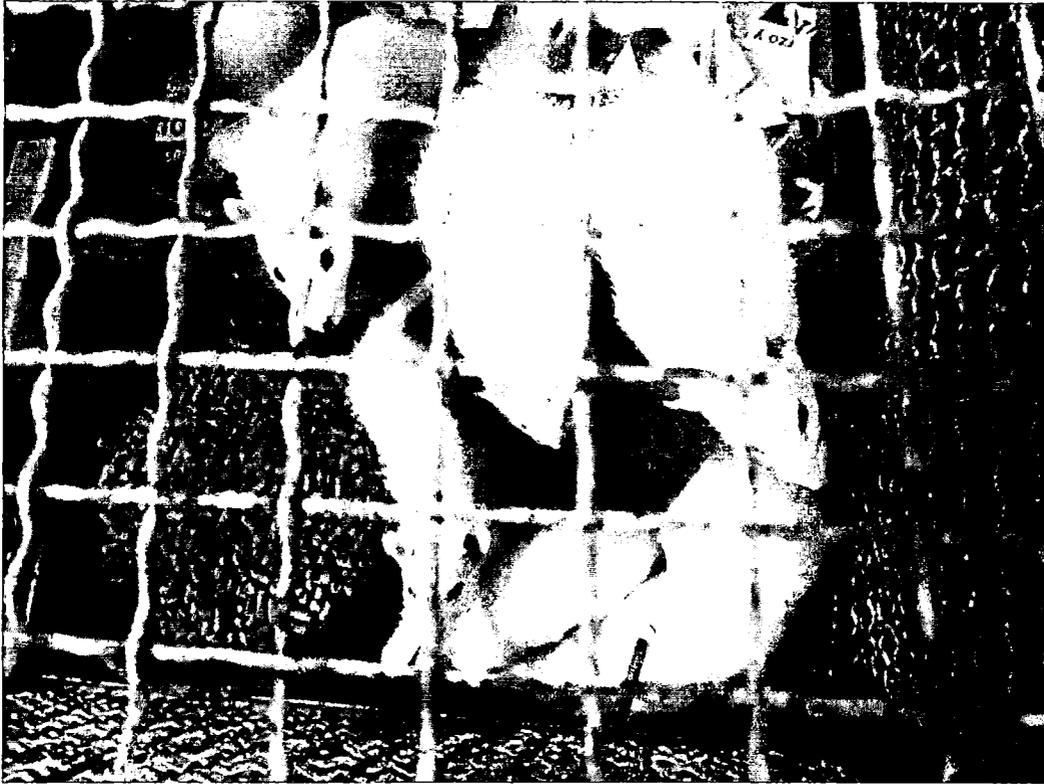
EXTRACTO DEL JUGO DEL APIO.



Filtrado del jugo de apio.

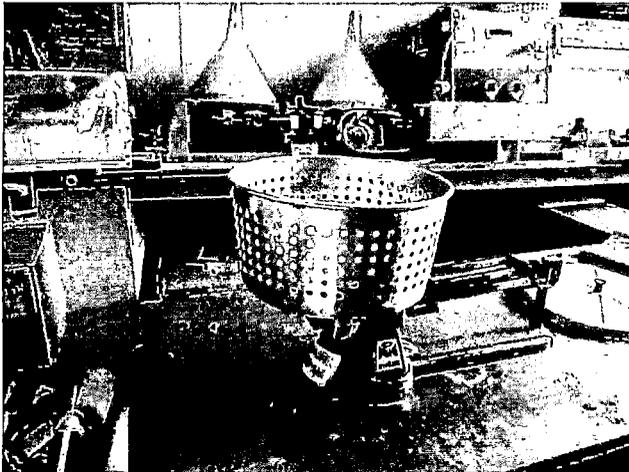


MUESTRA DE ANIMALES DE ESTUDIO.



EQUIPOS DE LABORATORIO

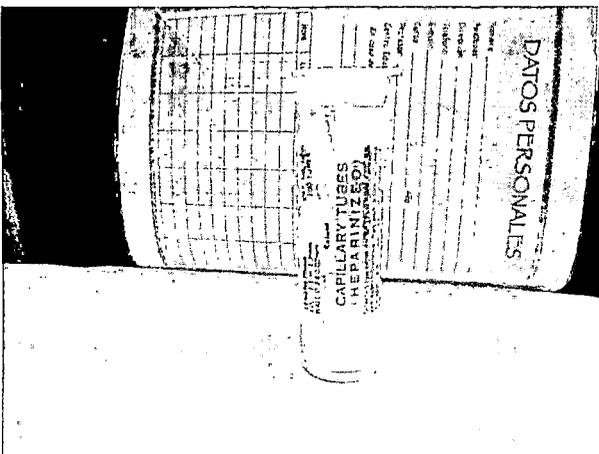
BALANZA



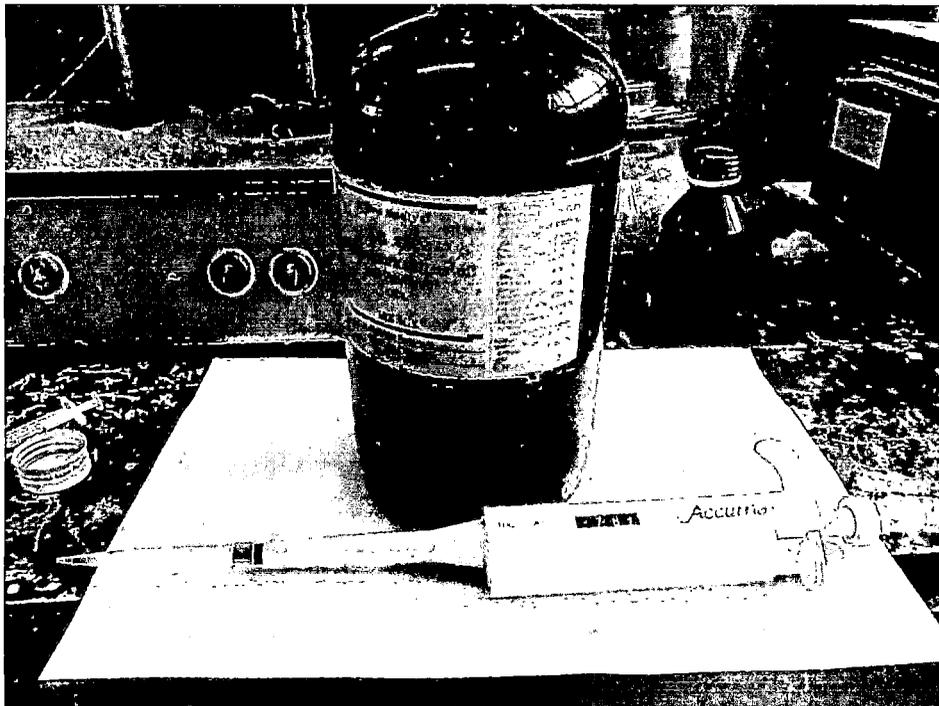
CENTRIFUGA



CAPILARES



TETRACLORURO DE CARBONO



PESADO Y MARCADO DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES



PREPARANDO A LAS RATAS PARA LA EXTRACCION DE SANGRE DE LA COLA DE LA RATA.



OBTENCION DE LA MUESTRA DE SANGRE DE LA COLITA DE LA RATA.



PROCEDIENDO A COLOCAR LOS CAPILARES PARA OBTENER EL SUERO FISIOLÓGICA PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS.

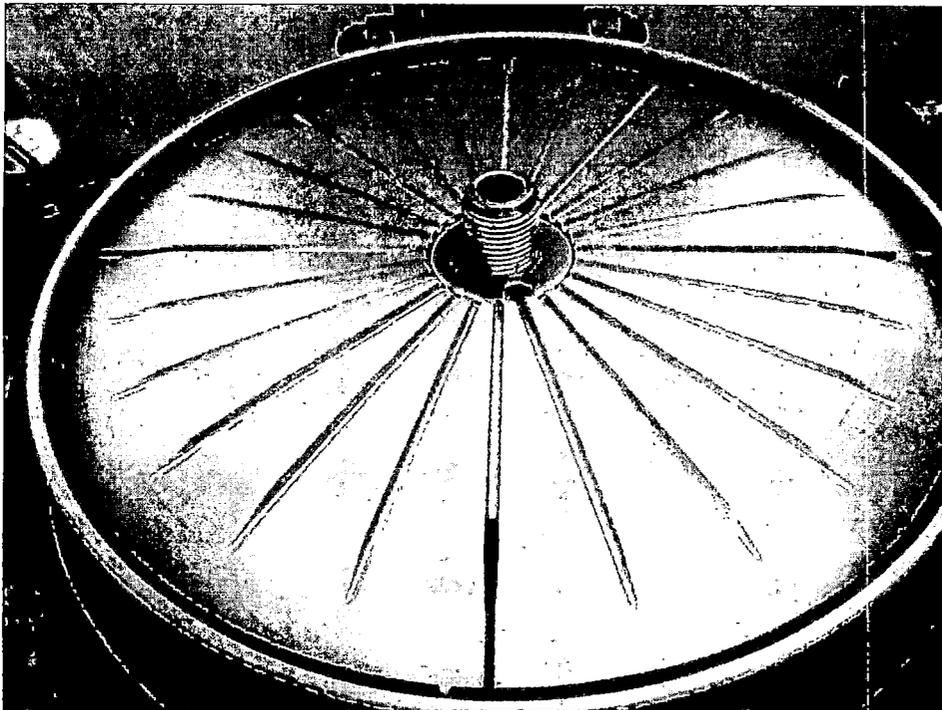
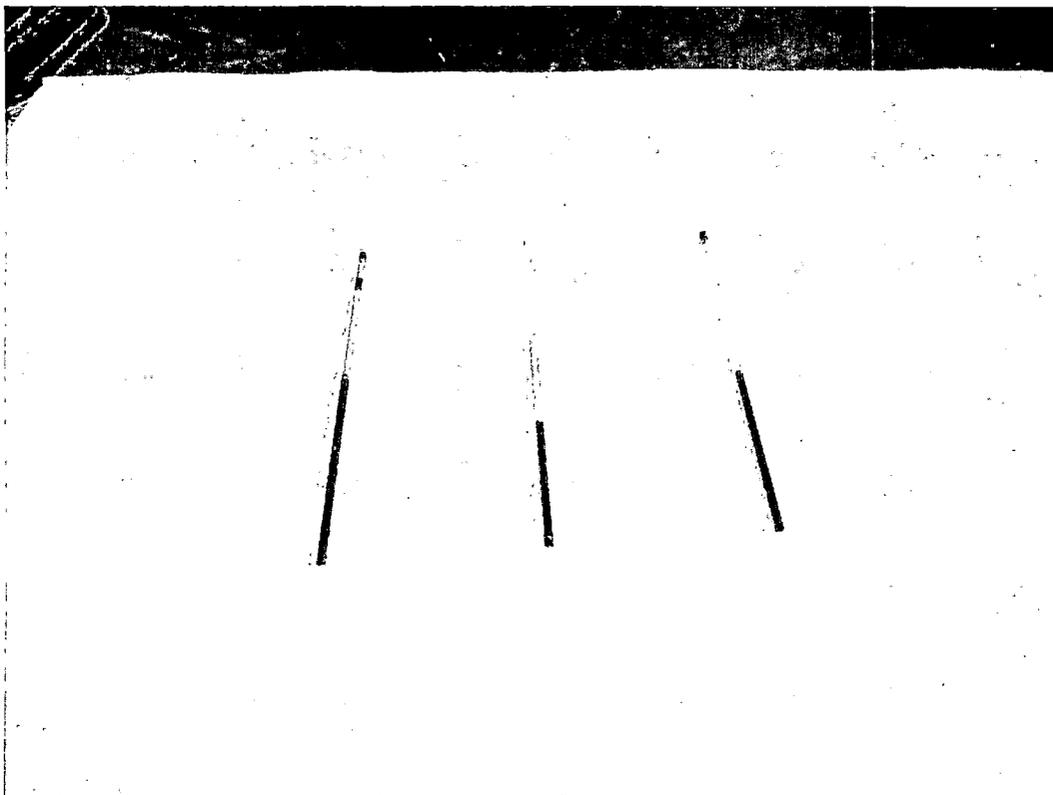


FIGURA 14: CAPILARES DESPUES DE LA CENTRIFUGACION.



SACRIFICIO DE LAS RATAS



PREPARANDO PARA ABRIR A LAS RATAS.

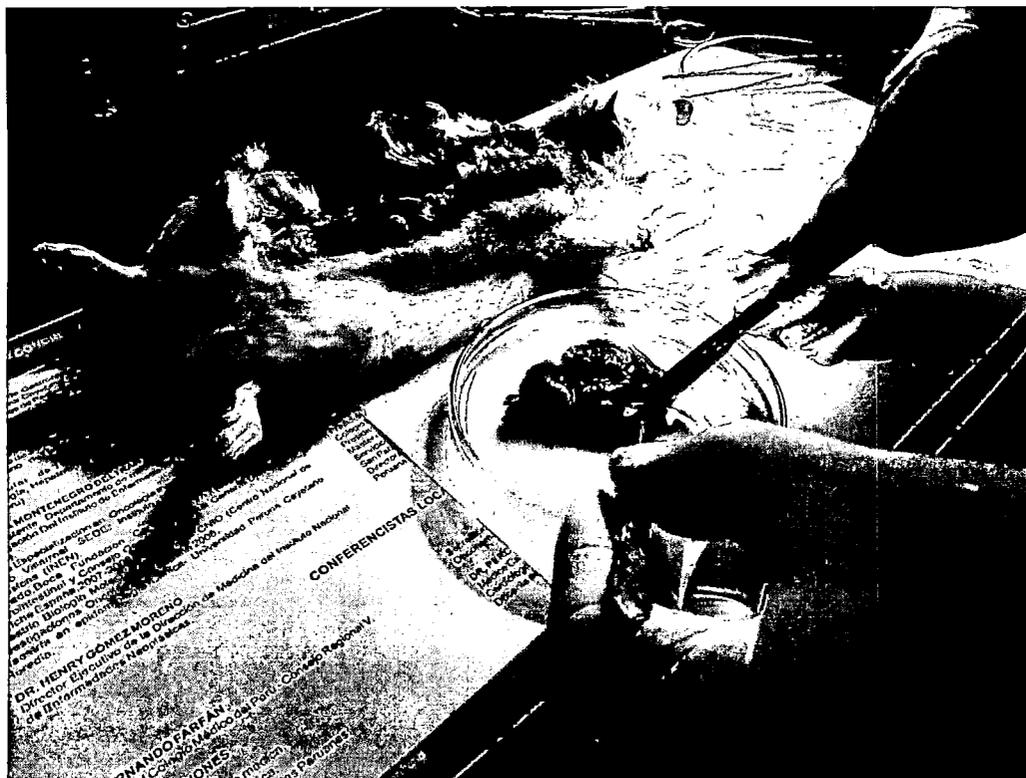




FIGURA: MUESTRA DE LOS ORGANOS INTERNOS DE LA RATA.



OBTENCION DE LA MUESTRA DEL HIGADO.



OBTENCION DE LA MUESTRA PARA SER LLEVADO A LABORATORIO PARA SACAR LAS MUESTRAS HISTOLOGICAS.



MUESTRAS DEL HIGADO PARA SER OBSERVADO EN EL MICROSCOPIO.



ANALIZANDO DE LAS IMÁGENES EN EL LABORATORIO DE PATOLOGIA DE LA UNSA

