

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTOBAL
DE HUAMANGA**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



Actividad hepatoprotectora de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epi “wayra muña” en ratas albinas. Ayacucho – 2010.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICA

PRESENTADO POR:

Bach. PARIONA PALOMINO, YULY SOLEDAD

AYACUCHO - PERÚ

2011

Dedicatoria

*A Dios nuestro padre divino,
por permitirme lograr tan
ansiada meta y conducirme
por el buen camino de la vida.*

*Con profundo amor y gratitud a
mis padres: Jesús Pariona Riveros
y María Palomino Huamán por su
sacrificio y apoyo constante e
incondicional en todo momento de
mi vida para culminar mi carrera
profesional.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga y a los docentes de esta casa superior de estudios, por inculcar sus conocimientos y orientar en el desarrollo profesional de los alumnos.

A la Facultad de Ciencias Biológicas y en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. A los docentes, por sus enseñanzas y orientación durante mi formación académica universitaria.

A mis asesores Mg. Q.F. Enrique Javier AGUILAR FELICES y Mg. Q.F. Edwin Carlos ENCISO ROCA, por su orientación y apoyo constante en la culminación del presente trabajo de investigación.

A todas las personas que me apoyaron de una u otra forma en la ejecución y culminación del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE

	<i>Páginas</i>
RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes	4
2.2. Aspectos botánicos de <i>Satureja brevicalyx Epl.</i>	6
2.3. El Hígado	9
2.5. Flavonoides.	15
III. MATERIALES Y MÉTODOS	20
3.1. Lugar de ejecución.....	20
3.2. Población.....	20
3.3. Muestra.....	20
3.4. Animales de experimentación.	20
3.5. Diseño Metodológico	21
3.6. Análisis de los resultados.....	26
IV. RESULTADOS	27
V. DISCUSIÓN	32
VI. CONCLUSIONES	40
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	

Actividad hepatoprotectora de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña" en ratas albinas. Ayacucho –2010.

Autor: Bach. Yuly Soledad PARIONA PALOMINO.

Asesores: Mg. Q.F Enrique Javier AGUILAR FELICES.

Mg. Q.F Edwin Carlos ENCISO ROCA.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se desarrollo en los Laboratorios del Area de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas, de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de Marzo a Setiembre del 2010, con la finalidad de determinar la actividad hepatoprotectora de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epi "wayra muña" en ratas albinas. Los flavonoides fueron aislados empleando solventes apolares como éter de petróleo, cloroformo, acetato de etilo; la actividad hepatoprotectora se determinó midiendo los niveles de transaminasas por colorimetría, en 24 ratas albinas machos con daño hepático inducido con tetracloruro de carbono y la administración de 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg de flavonoides. Los flavonoides no redujeron los niveles de Transaminasa glutámico oxalacética, pero sí de la Transaminasa glutámico pirúvica de forma independiente de la concentración y ligeramente inferior que la silimarina. Los datos obtenidos fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) con un 95% de confianza, hallando un valor de $p < 0.05$ y la prueba de Duncan para determinar las diferencias significativas. Asimismo en las observaciones macroscópicas, no se reportaron daños hepáticos importantes, no obstante, en la biopsia se aprecia degeneración hepática, infiltración o inflamación mononuclear y congestión vascular sinusoidal como características resaltantes.

Se concluye que los flavonoides a 25 mg/kg muestran mayor efecto hepatoprotector.

Palabras claves: *Satureja brevicalyx* Epi. flavonoides, hepatoprotector, hígado.

I. INTRODUCCIÓN

La región andina se caracteriza por tener una flora muy particular por la naturaleza del terreno, que se manifiesta por ser árido la mayor parte del año, pedregoso no apto para las actividades agrícolas. Sin embargo, a través del tiempo ha permitido la supervivencia de especies que se adaptan fácilmente a estas condiciones, proveyendo al hombre de especies que han sido utilizadas como forraje, combustible, material de construcción, medicinales, etc. (Brack, 1999). El uso de las plantas medicinales con fines curativos es una práctica que se ha venido utilizando desde tiempos inmemoriales, estas ofrecen muchas propiedades en común; en su estado natural no alterado, usados con arte; pueden aumentar enormemente el caudal de vitalidad del ser humano y fortalecer su cuerpo y mente, es la razón que hoy en día el enfermo, a menudo decepcionado por los productos terapéuticos modernos, buscan otros caminos para aliviar sus males (Diez 2003).

Las lesiones hepáticas agudas o crónicas se asocian con alteraciones de las funciones de los hepatocitos y con una reducción de la masa celular con actividad metabólica ocasionando posteriormente un desequilibrio funcional, por lo tanto debemos proteger al hígado de los efectos nocivos de los hepatotóxicos que el hombre puede ingerir. Desde este punto de vista, actualmente se sigue

investigando sobre nuevos medicamentos que tengan la capacidad de proteger al hígado, los cuales son denominados como medicamentos hepatoprotectores (Pfreundschuh y Scholmerich, 2002).

Si se recurre a la fitoterapia, como alternativa terapéutica, encontramos a los flavonoides, los cuales ocupan un lugar importante por sus reconocidas propiedades antioxidantes y su uso como hepatoprotectores; asimismo, encontramos a *Satureja brevicalyx* Epl. "wayra muña", una especie medicinal nativa de los Andes Sudamericanos ampliamente conocida por sus propiedades medicinales por su alto contenido de flavonoides, su popularidad difundida en especial en zonas rurales alto andinas, donde su uso es aún de manera tradicional.

En infusión, para calmar dolores de cabeza, después de la comida como digestivo, para calmar dolores gástricos, diarrea, estimulante de apetito y la cataplasma de las hojas sirve para calmar dolores de oído y ojos. Se usa también en afecciones bronquiales, tiene además propiedades desinflamantes, desinfectantes y preservantes; la planta macerada también sirve para fumigar contra moscas y gorgojos de papa y maíz (De La Cruz y col., 2006).

Soto (1999), realizó un screening fitoquímico y la determinación de la actividad analgésica de la *Satureja brevicalyx* Epl, reportando la presencia de flavonoides; y Mendoza (2007), evaluó el efecto hepatoprotector del extracto acuoso de las hojas, demostrando su efecto hepatoprotector en ratas.

Por lo que, en el presente trabajo de investigación se pretende demostrar la actividad hepatoprotectora de los flavonoides aislados de *Satureja brevicalyx* Epl. "wayra muña", planteándose los siguientes objetivos:

Objetivo General

- Determinar la actividad hepatoprotectora de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl. "wayra muña", en ratas albinas.

Objetivos Específicos

- Medir los niveles de transaminasas TGO y TGP en suero, después de la administración de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl. "wayra muña" y tetracloruro de carbono.
- Comparar los niveles de transaminasas TGO y TGP, con los valores referenciales de silimarina obtenidos después del experimento.
- Realizar la biopsia de los hígados aislados después del experimento.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su estrategia salud para todos desde 1976 reconoce la necesidad de incorporar a la salud pública los recursos y técnicas de la medicina tradicional. El aprovechamiento de los recursos, debe compensar de manera adecuada, a los países que como el nuestro, son poseedores de un amplio conocimiento de medicina tradicional, pero que en general, no se ha hecho avances significativos al respecto.

El Perú presenta una variada flora, cuyas aplicaciones terapéuticas, se remontan a la época preincaica, de quienes nuestros campesinos, heredaron el conocimiento de las propiedades curativas de las plantas, pero poco conocidas por el hombre moderno, que clama por un estilo de vida sana y cura natural, en medio de una sociedad cada vez más sofisticada y artificial.

La gran variedad de metabolitos secundarios, farmacológicamente activos, están presentes en cientos de miles de plantas, muchos de ellos aún no han sido estudiados y pese a los avances tecnológicos experimentados en los últimos años, en conocer la composición química de un porcentaje apreciable de ellos.

Sin embargo, en la actualidad existe un conjunto de grupos de compuestos farmacológicamente activos ya clasificados, dentro de los cuales encontramos los flavonoides, saponinas, taninos, cumarinas, aceites esenciales, entre otros; de todos estos compuestos los flavonoides representan uno de los más importantes grupos con actividad farmacológica.

Los flavonoides constituyen el grupo más grande de fenoles naturales y en su mayoría son responsables de la coloración de numerosas flores y de algunos frutos. Se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, principalmente en las plantas superiores. Las funciones fisiológicas de los flavonoides no se conocen bien algunos son antioxidantes, otros son inhibidores enzimáticos o protectores contra radiaciones nocivas (Bruneton, 1991).

Se conoce estudios de la actividad hepatoprotectora de la *Satureja brevicalyx* Epl, pero hasta el momento no se han realizado estudios de la actividad hepatoprotectora de sus flavonoides aislados.

Aguilar (2010), demostró la actividad antiinflamatoria y antioxidante de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña". Así mismo realizó pruebas espectrales para elucidar la estructura química, reportando la presencia de apigenina y naringenina.

Mendoza (2007), demostró el efecto hepatoprotector del extracto acuoso de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña", en ratas con daño hepático inducido con tetracloruro de carbono, mediante la determinación de la TGO y TGP, fosfatasa alcalina en muestras de suero sanguíneo y así como el análisis histopatológico.

Lozano (2006), realizó estudios del efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R&P "chinchilcoma" en ratas con daño hepático inducido con tetracloruro de carbono. El efecto

hepatoprotector fue demostrado a través de la medición de los niveles séricos de las transaminasas TGO y TGP.

Miranda y col. (2005), demostraron el efecto hepatoprotector de un extracto rico en polifenoles obtenido de *Rosmarinus officinalis* L. en ratas con daño hepático crónico y agudo inducido con tetracloruro de carbono, donde el efecto farmacológico fue demostrado mediante la valoración del perfil lipídico y hepático.

Rojas (2002), determinó el efecto hepatoprotector del extracto acuoso de la *Oenothera rosea* "yawar soqo" en ratas machos con daño hepático inducido por el paracetamol, el efecto farmacológico se determinó a través de la medición de los niveles séricos de transaminasas TGO y TGP.

2.2. *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña"

2.2.1. Clasificación taxonómica

Clasificación sistemática de la especie; Según Engler y Prantl, modificado por Melchior en 1904, es como sigue:

DIVISION	: ANTOPHYTA (ANGIOSPERMAE)
CLASE	: DICOTILEDONEAE
SUB-CLASE	: METACLAMIDEAS
ORDEN	: TUBIFLORALES
FAMILIA	: LAMIACEAE
GÉNERO	: <i>Satureja</i>
ESPECIE	: <i>Satureja brevicalyx</i> Epl.
Nombre común	: "wayra muña"
Otros nombres	: Inca muña, sacha muña, chili muña, aya muña. orégano de los incas.

Fuente: Constancia del *Herbarium Huamangensis*.

2.2.2. Descripción botánica de la familia Lamiaceae

Angiospermas dicotiledóneas plantas del más variado porte; hierbas (anuales o perennes), arbustos y pequeños árboles, generalmente con aceites esenciales, aromáticos, los tallos y las ramas cuadrangulares o tetragonas; hojas opuestas o verticeladas, simples pinnati-partidas o raramente compuestas, pecioladas o sésiles, sin estípulas, flores solitarias a menudo sésiles en las axilas, hermafroditas, zigomorfas o raramente actinomorfas con o sin bractiolas, sésiles o pediceladas, fruto tetraquenio, descompuesto en cuatro núculas (muy raramente carnosos), semilla con endospermo escaso o nulo (Mostacero, 2003).

2.2.3. Descripción botánica del género *Satureja*

Son plantas herbáceas anuales o permanentes de unos 70 a 90 cm de altura algo tiesos y un tanto ásperos al tacto, solo leñosas en la base. Son plantas con hojas opuestas muy aromáticas, con los bordes enteros y ciliados, las flores son blancas y nacen de las axilas de las hojas superiores para formar ramilletes terminales con las flores echadas todas a un lado, las flores son muy pequeñas de 3,5 a 8 mm, se encuentran divididas en 5 dientes puntiagudos con 15 nervios muy realzados y 5 dientes triangulares de 0,5 mm. En las hojas de alguna de las especies de *Satureja* se distingue numerosos hoyitos, en cada uno de los cuales se aloja una glándula repleta de esencia, la cual comunica a la *Satureja* el intenso aroma que desprende.

2.2.4. Distribución geográfica

El género *Satureja* se desarrolla especialmente en las montañas secas pedregosas, en las laderas o colladas y todo tipo de matorrales de los terrenos calcáceos de gran parte de España (Font Quer, 1981).

En el Perú *Satureja brevicalyx* Epi, crece en territorios alto andinos mayormente entre los 3500 y 3800 msnm de clima frío, creciendo de manera silvestre en las montañas y faldas de los cerros junto con los ichus. Los lugares peruanos donde

esta planta se desarrolla se encuentran en Cusco, Apurímac, Huancavelica, Junín siendo vernácula y aborigen del departamento de Ayacucho (Magallanes y Aucasime, 1994).

2.2.6. Etnobotánica y etnofarmacología

Según informaciones etnobotánicas y etnofarmacológicas es usada para resolver problemas gastrointestinales y para la corrección de desórdenes menstruales. Es digestivo, carminativo, contra la gastritis, flatulencia y antiespasmódica. También es usado como analgésico soasando las hojas en caso de dolores musculares y torticollis (Soto, 1999; Chumacero y col., 2003; Carhuapoma, 2002).

2.2.7. Composición química de las hojas

Soto (1999), reportó en el extracto hidroalcohólico la presencia de flavonoides, triterpenos, cumarinas, aceites esenciales, taninos, saponinas, sesquiterpen lactonas, azúcares reductores, catequinas y principios amargos.

Carhuapoma (2002), realizó un estudio detallado de la composición química del aceite esencial reportando la presencia de pulegona (27.2%), linalol (20.3%), mentona (11.1%), isomentona (8.3%), β -cariofileno (6.5%) y otros compuestos en menor proporción.

2.2.8. Estudios farmacológicos

Soto (1999), determinó la actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de *Satureja brevicalyx* Epi en ratones, utilizando como metodología el número de contorsiones inducidas por el ácido acético glacial, hallando que a 400 mg/kg del extracto tuvo actividad analgésica similar al ácido acetilsalicílico y superior al ketorolaco.

Diez (2003), estudió la actividad antiespasmódica sobre intestino aislado de cobayo de una infusión acuosa al 5% de hojas y sumidades floridas, mostrando una ligera acción antiespasmódica frente a la N-butilbromuro de hioscina.

Palomino (2005), evaluó la actividad antioxidante del extracto acuoso liofilizado de las hojas en un modelo de captación de radicales libre, en relación a la vitamina C. No halló diferencia estadísticamente significativa en los niveles de lipoperoxidación, glutatión y proteínas hepáticas (Carhuapoma, 2007), utilizó el aceite esencial de las hojas, determinando su actividad anti-*Helicobacter pylori* y antioxidante.

Finalmente Mendoza (2007), se propuso demostrar la actividad hepatoprotectora del extracto acuoso de las hojas, reportando una actividad hepatoprotectora y atribuyó dicha actividad a los flavonoides presentes en el extracto.

2.2.9. Usos tradicionales

Su popularidad difundida en especial en zonas rurales, tomada en infusión, para calmar dolores de cabeza, después de la comida como digestivo, para calmar dolores gástricos, diarrea, estimulante de apetito y cataplasma de las hojas sirve para calmar dolores de oído y ojos. Se usa la planta florida y las hojas para conservar la semilla de la papa de la deshidratación al ser almacenado (Magallanes y col., 1994).

Carhuapoma (2002), considera a esta especie como una planta promisoría por sus propiedades aromáticas.

Es usado en afecciones bronquiales, tiene además propiedades desinflamantes, desinfectantes y preservantes la planta macerada se filtra y se fumiga contra moscas y gorgojos de papa y maíz (De la Cruz y col., 2006).

2.3. El hígado

Es el órgano mas voluminoso del cuerpo humano de color pardo rojizo se localiza en la parte posterior de la cavidad abdominal ubicado hacia el lado derecho, entre el diafragma, el estómago y el intestino tiene un peso aproximado de 1.5 Kg, tiene la importante función de mantener la homeostasis metabólica

del organismo, que incluye el procesamiento de carbohidratos, lípidos y proteínas, así como la eliminación de microbios y toxinas de la sangre, en la síntesis de algunas proteínas plasmáticas, la desintoxicación y excreción hacia la bilis de productos residuales endógenos, contaminantes xenobióticos. Por ello, las alteraciones hepáticas tienen importantes consecuencias en la alteración de la capacidad funcional del hígado (Guyton, 2001).

Microarquitectura

El hígado es un órgano formado por dos lóbulos, conectado a la vena porta que transporta los compuestos absorbidos en el intestino y en el estómago, incluyendo los xenobióticos y a través de la arteria hepática se conecta a los vasos linfáticos y dos conductos biliares (uno de cada lóbulo hepático). Se divide en lóbulos hexagonales orientados alrededor de las venas terminales hepáticas, con los espacios porta en la periferia del lóbulo.

En esta estructura, los hepatocitos cercanos a la vena hepática son denominados "centrolobulillares" y aquellos cerca a la vena porta son "periportales". Sin embargo, como los hepatocitos más próximos a las venas centrolobulillares son los que se encuentran más alejados del aporte sanguíneo, se admite hoy que constituyen la periferia de los "lobulillos metabólicos", denominados ahora ácinos. Concebidos como aproximadamente triangulares, los ácinos poseen en sus bases ramas terminales de la arteria hepática y de la vena porta procedentes de los espacios porta mientras que las ramificaciones de la venas centrolobulillares se sitúan en sus vértices. El parénquima de los ácinos hepáticos se divide en tres zonas: la zona 1 (periportal) es la más cercana al aporte vascular; la zona 3 (centrolobulillar) limita con la vénula hepática terminal rodea las venas centrolobulillares terminales y la zona 2 (mediozonal) se sitúa entre ambas, es la zona intermedia. Por el espacio porta transcurren ramas de la vena porta, la arteria hepática y los conductos biliares, de la vena porta nacen

las venas septales, que penetran a intervalos regulares en el parénquima hepatocelular. La sangre de las venas septales penetra directamente en los sinusoides parenquimatosos entre los hepatocitos. La sangre de la vena porta y la arteria hepática viaja a través de los sinusoides del parénquima para abandonar el órgano por la vena terminal hepática (Kumar y col., 2005).

2.3.1. Funciones del hígado

El hígado tiene tres tipos de funciones básicas que son:

- **Metabólicas (metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas)**

Llevadas a cabo por los hepatocitos es decir por las células parenquimatosas. Las funciones específicas del hígado en el metabolismo de los carbohidratos son: almacenamiento de glucógeno, conversión de galactosa y fructosa a glucosa, gluconeogénesis.

Las funciones específicas del hígado en el metabolismo de los lípidos son las siguientes: un porcentaje elevado de beta-oxidación de ácidos grasos y formación de ácido acetoacético, formación de la mayor parte de las lipoproteínas, formación de cantidades considerables de colesterol y fosfolípidos, conversión de grandes cantidades de carbohidratos y proteínas en grasas.

Las funciones del hígado en el metabolismo de proteínas son: desaminación de aminoácidos, síntesis de la urea para suprimir el amoníaco de los líquidos corporales, formación de aproximadamente el 90% de todas las proteínas plasmáticas (Guyton, 2001).

- **Vasculares (almacenamiento y filtración)**

Entre otras características vasculares, el hecho de que el hígado sea un órgano grande, venoso, con gran capacidad de almacenamiento, le permite formar parte de los grandes reservorios de sangre del organismo. La filtración lo realiza mediante fagocitosis por las células kupffer (Guyton, 2001).

- **Secretoras y excretoras**

Encargadas de formar bilis y excretar al intestino, con lo que se puede absorber grasa y ciertas vitaminas, de los alimentos ingeridos normalmente por la dieta (Guyton, 2001).

2.3.2. Factores que predisponen al hígado a sufrir toxicidad

Son varios los factores que exponen al hígado a sufrir toxicidad, 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 (Kumar y col., 2005).

2.3.3. Patrones de daño hepático

Desde el punto de vista morfológico, el hígado es un órgano intrínsecamente simple con un repertorio limitado de respuestas a eventos dañinos (Kuma, 2005). Con los agentes tóxicos se pueden observar las siguientes lesiones:

➤ Degeneración y acumulación intracelular

Las agresiones tóxicas o inmunológicas pueden causar edema de los hepatocitos. El edema moderado de los hepatocitos es reversible, pero cuando el daño es grave (degeneración balonizante) los hepatocitos edematosos muestran organelas agrupadas de forma irregular y grandes espacios claros el cual toma la forma de un balón (Kuma, 2005).

➤ **Inflamación**

La lesión tóxica directa o la necrosis isquémica hepatocitaria desencadena una reacción inflamatoria. En los casos de daño tóxico, la lesión también puede preceder al comienzo de la inflamación. La destrucción de los linfocitos citotóxicos de las células hepáticas que expresan antígenos es un mecanismo común del daño hepático, especialmente durante una infección viral (Kuma, 2005).

➤ **Esteatosis**

La acumulación de gotas de triglicéridos dentro de los hepatocitos se conoce como esteatosis. Existe dos tipos principales de esteatosis: microvesicular y macrovesicular. En la forma microvesicular los hepatocitos están llenos de pequeñas vacuolas de grasa que no desplazan el núcleo. En la esteatosis macrovesicular los hepatocitos contienen vacuolas grandes, generalmente una por célula (Kuma, 2005).

➤ **Fibrosis**

El tejido fibroso se forma en respuesta a la inflamación o a una agresión tóxica directa del hígado. A diferencia de otras respuestas que son reversibles, la fibrosis en general señala un daño hepático irreversible. El depósito de colágeno tiene consecuencias permanentes sobre los patrones de flujo sanguíneo hepático y la perfusión de los hepatocitos (Kuma, 2005).

➤ **Regeneración**

Los hepatocitos tienen una vida prolongada y proliferan en respuesta a reacciones de tejido o muerte celular. La regeneración ocurre en todos los casos salvo la enfermedad hepática fulminante. Cuando la necrosis hepatocelular deja la estructura del tejido conectivo intacta puede regenerarse de forma casi perfecta la estructura del hígado, incluso cuando la necrosis es masiva (Kuma, 2005).

2.3.4. Tipos de lesiones hepáticas

Las enfermedades hepáticas pueden manifestarse de formas muy diversas, que pueden ser detectadas a través de la medición de las enzimas hepáticas TGO y TGP (Merck, 1997).

2.3.4.1. Hepatitis

Es un proceso inflamatorio que produce muerte del hepatocito. La hepatitis aguda se debe a la exposición a fármacos o a sustancias tóxicas. Mientras que la crónica es una categoría de trastorno caracterizado por la combinación de necrosis celular hepática e inflamación de severidad variable. Puede deberse a una infección viral, por fármacos, toxinas, problemas metabólicos y causas desconocidas (Merck, 1997).

2.3.4.2. Hígado graso

El hígado graso (acumulación de grasas en la célula hepática es una enfermedad inflamatoria de origen metabólico que afecta al hígado). Este padecimiento es la segunda o tercera enfermedad hepática crónica más frecuente. Al hígado graso se le conoce también como esteatosis cuando hay infiltración (depósito) de grasa intrahepática y esteatohepatitis cuando además hay inflamación. Las causas más frecuentes son el consumo de alcohol y la ingesta de medicamentos dañinos al hígado, analgésicos, hormonas femeninas (estrógenos), tetraciclinas, salicilatos, etc. Algunos autores refieren que es una aberración en el metabolismo de las grasas (ácidos grasos y triglicéridos), lo que conduce a una acumulación intrahepática de los triglicéridos (Merck, 1997).

2.3.4.3. Cirrosis

La cirrosis es la consecuencia de un daño acumulado en el hígado, habitualmente durante varios años, que se caracteriza por la acumulación de fibrosis (cicatrices) en el tejido hepático. Estos cambios del tejido interfieren con la estructura y funcionamiento normal del hígado, ocasionando serias

complicaciones en la circulación de la sangre a través de dicho órgano y en sus funciones. Existen numerosas causas que pueden desencadenar la cirrosis hepática, entre las principales están: consumo excesivo de alcohol, reacción severa a drogas o medicamentos, exposición prolongada a agentes tóxicos en el medio ambiente o el trabajo (Merck, 1997).

2.4. Silimarina

Silimarina, principio activo de la planta *Silybum marianum*, popularmente conocida como Cardo Mariano, es una de las sustancias más poderosas y protectoras del hígado que se conocen, que actúa como estabilizador de la membrana hepática. Los estudios experimentales han mostrado que favorece la conservación y la integridad de estructuras peri e intracelulares en los hepatocitos frente a agentes agresores experimentales (Alhalel, 1998).

2.4.1. Flavonoides

Las plantas superiores sintetizan una amplia variedad de compuestos fenólicos durante su crecimiento y desarrollo, entre ellos, los flavonoides metabolitos secundarios productos de la ruta biosintética del ácido shikímico y los policétidos, interviene en los vegetales en la formación de pigmentos, en la protección frente a la radiación ultravioleta, en la defensa durante la interacción planta – patógeno.

Desde el punto de vista químico los flavonoides son estructuras del tipo diaril-propano con dos anillos aromáticos unidos entre sí por una cadena de tres carbonos cicladas a través de un oxígeno.

La actividad hepatoprotectora atribuida a estos compuestos se debe principalmente a su actividad antioxidante, puesto que los flavonoides ejercen una posible acción estabilizadora de la membrana de los hepatocitos, principalmente al inhibir la peroxidasa lipídica (Bruneton, 1991; Villar del Fresno, 1999; Kuklinski, 2000).

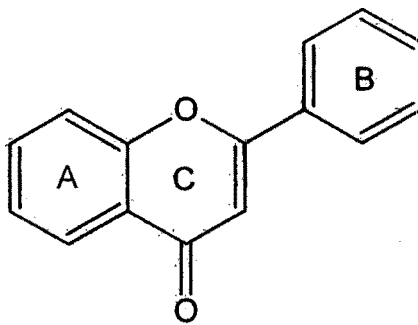


Figura Nº 01. Estructura molecular de los flavonoides (Villar del Fresno, 1999)

2.4.2. Propiedades

Los flavonoides contienen en su estructura química un número variable de grupos hidroxilo fenólicos con excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una gran capacidad antioxidante. Por ello, desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo, y tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis o el cáncer. Sus propiedades anti-radicales libres se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidroxilo y superóxido, especies altamente reactivas implicadas en el inicio de la cadena de peroxidación lipídica y se ha descrito su capacidad de modificar la síntesis de eicosanoides (con respuestas anti-prostanoide y anti-inflamatoria), de prevenir la agregación plaquetaria (efectos antitrombóticos) y de proteger a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación (prevención de la placa de ateroma) (Martínez, 2005).

2.4.3. Flavonoides en el Genero *Satureja*

Escudero y col. (1985), describen la presencia de naringenin 7-O-rutinosido y eriodictol 7-O-rutinosido en las hojas de *Satureja acinos* y *Satureja montana*; y Sánchez de Rojas y col. (1996), la presencia de naringenina, eriodictol y luteolina en las hojas de *Satureja obovata*.

Lizarraga y Abdala (2004), reportan el aislamiento de flavonoides de las partes aéreas de *Satureja boliviana* (Benth.), siendo identificados como el kaemferol 7-O-glucosido, kaemferol 3-O-xilitol glucósido, kaemferol 7-rhamnosido y quercetin 3-O-soforosido. El kaemferol y la quercetina son flavonoles que se diferencian por el grado N de oxidación en el anillo B.

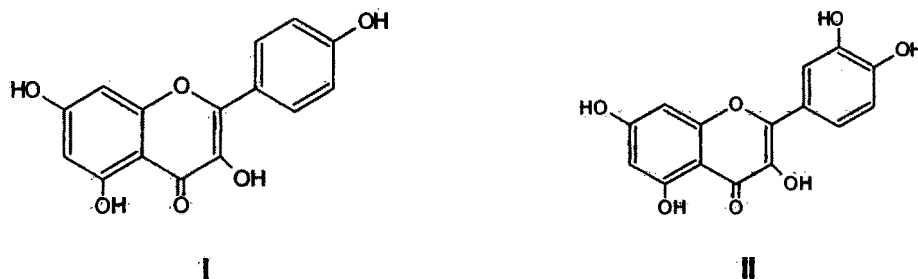


Figura Nº 02. Estructura molecular de kaemferol (I) y quercetina (II) (Lizarraga y Abdala, 2004).

Mogadam y col. (2006), aislaron un flavonoide de un extracto diclorometano de las partes aéreas de *Satureja khuzistanica* cultivada. Esta especie es utilizada como analgésico y antiséptico por la población del sur de Irán. El flavonoide fue identificado como 4', 5, 6-trihydroxy-3', 7-dimethoxyflavone.

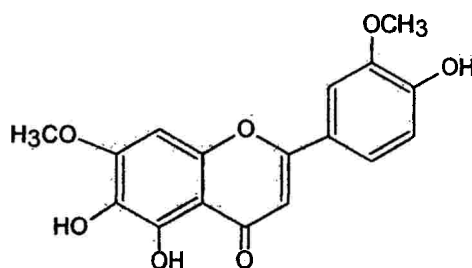


Figura Nº 03. Estructura molecular de *Satureja khuzistanica* (Moghaddam y col., 2006).

Alonso (2009), investigó moléculas con actividad antioxidante aisló tres flavonoides de *Satureja macrostema*, siendo caracterizados por RMN ¹³C y RMN ¹H. Los compuestos fueron identificados como la 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona, 5-hidroxi-3, 6, 4'-trimetoxiflavona y la 5,4'-dimetoxi-7,3',5'-trihidroxi-flavanona.

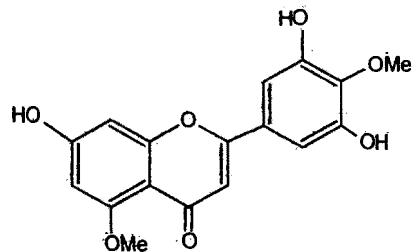
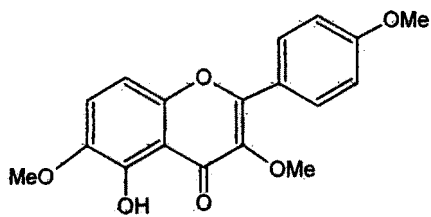
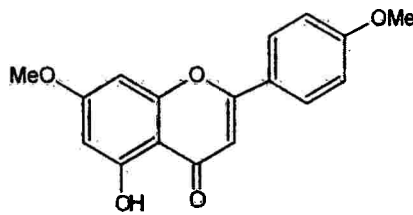


Figura N° 04. Estructuras moleculares de flavonas de *Satureja macrostema* (Alonso, 2009).

López – Lázaro (2009), en una revisión sobre la distribución y propiedades biológicas del flavonoide luteolina, refiere que esta se encuentra presente en *Satureja obovata* y *Satureja parvifolia*.

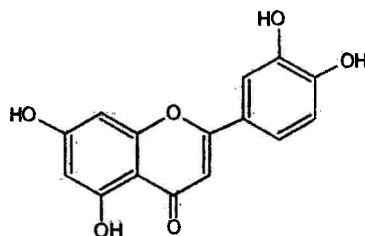


Figura N° 05. Estructura molecular de flavona luteolina (López – Lázaro, 2009).

Gohari y col. (2009), estudiaron los flavonoides de *Satureja atropatana* bongae a partir de un extracto de acetato de etilo y metanólico de las partes aéreas,

logrando aislar e identificar cuatro flavonoides: 5, 6, 3'-trihidroxi-7, 8, 4'-trimetoxiflavona, 5, 6 - dihidroxi- 7, 8, 3', 4'- tetrametoxiflavona, 5, 6, 4' - trihidroxi- 7, 8, 3' -trimetoxiflavona y la luteolina.

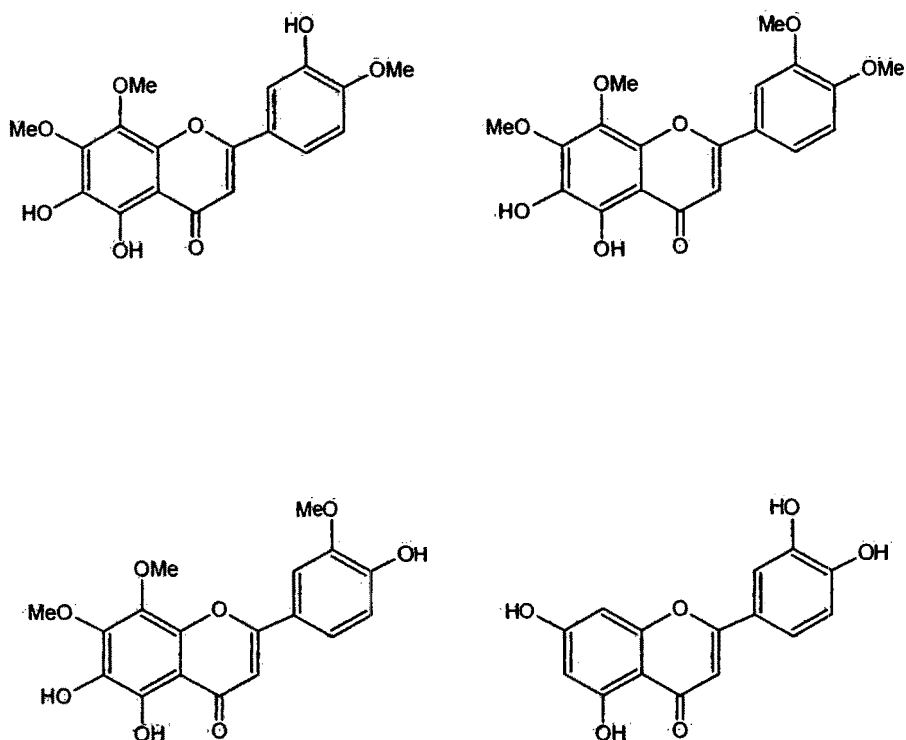


Figura N° 06. Estructuras moleculares de flavonas aisladas de *Satureja atropatana* (Gohari y col., 2009).

Lock de Ugaz (1994), refiere que las flavonas y flavanoles dan coloraciones de amarillo a rojo con la prueba de Shinoda, fluorescencia púrpura a la luz ultravioleta y tienen absorbancias al ultravioleta entre 250 a 280 nm y 310 a 350 nm para las flavonas y 250 a 280 nm y 350 a 385 nm los flavonoles.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se realizó en los Laboratorios de Farmacognosia y Bioquímica de la Escuela de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de Enero a Setiembre del 2010.

3.2. Población

Flavonoides presentes en las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña" que crece en el distrito de Quinua a una altitud de 3750 msnm.

3.3. Muestra

9 gramos de flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epi "wayra muña".

3.4. Animales de experimentación

24 ratas albinas machos de la cepa Holtzman de pesos comprendidos entre 180 a 200 gramos, de 3 meses de edad, procedentes de la Universidad Agraria la Molina de la ciudad de Lima. Las ratas fueron sometidas, antes del experimento a un tratamiento preestablecido que consistió en el acondicionamiento ambiental por 1 mes a temperatura ambiente, en jaulas previamente acondicionadas, con alimento adecuado y agua, *ad libitum*.

3.5. Diseño metodológico para la recolección de datos

3.5.1. Preparación de la muestra

Las hojas fueron desecadas bajo sombra hasta la eliminación de la humedad por un periodo de una semana. Se tomó 400 gramos de hojas secas y se pulverizó en un mortero de porcelana, se maceró con 5 litros de alcohol al 80% siguiendo el esquema mostrado en la Figura N° 11 y 12, se filtró y se evaporó a sequedad en el rotavapor, obteniéndose aproximadamente 100 gramos de extracto hidroalcohólico seco.

3.5.2. Extracción de flavonoides

El extracto seco se suspendió en agua destilada y fue trasvasado a un embudo de separación, seguidamente desengrasado con éter de petróleo y extraído con cloroforno y acetato de etilo. Finalmente se obtuvo 9 gramos de flavonoides, el cual fue caracterizado con la prueba de Shinoda en la fracción de acetato de etilo, dando un color rojo cerezo, lo que evidencia la presencia de flavonoides en la fracción (Aguilar, 2005).

Se caracterizó por ensayos cromatográficos con revelado a la luz ultravioleta y cloruro férrico utilizando como soporte silicagel G; solventes: Butanol, Acido acético y Agua en proporciones de (4:1:5) Fotografía N° 05

3.5.3. Determinación de la actividad hepatoprotectora por inducción de daño hepático con tetracloruro de carbono (Fleuretín y col., 1986 y Arroyo y col., 2004).

Fundamento:

El efecto tóxico del tetracloruro de carbono se debe a su conversión mediante el citocromo P₄₅₀ en el radical tóxico altamente reactivo CCl₃[•] (radical triclorometano), este proceso se produce mediante la reacción.

$$\text{CCl}_4 + e^- \longrightarrow \text{CCl}_3^- + \text{Cl}^-$$
 Los radicales libres producidos localmente producen autooxidación de los ácidos grasos poliélicos presentes dentro de los

fosfolípidos de la membrana, allí se presenta la descomposición oxidativa del lípido y tras reaccionar con el oxígeno forma radicales peróxido como el $\cdot\text{CCl}_3\text{OO}$ (radical triclorometilperoxi), una especie altamente reactiva (Kumar y col., 2005).

3.5.4. Procedimiento experimental

Se utilizaron 24 ratas machos de raza albina con un peso comprendido entre 180 a 200 gramos, las cuales 24 horas antes de realizar el experimento fueron sometidas a ayuno con libre disponibilidad de agua. Se pesaron y separaron en 6 grupos experimentales al azar conformado cada grupo de 4 ratas.

- El grupo Nº 01, constituyó el grupo blanco recibió CMC al 0,1% (5 ml/kg), vía oral.
- El grupo Nº 02, constituyó el grupo control negativo, recibió CMC al 0,1% y 1 h después fue inyectado con CCl_4 (0.3 ml/kg) empleando aceite de oliva como vehículo (5 ml/kg), por vía intraperitoneal.
- El grupo Nº 03, constituyó el grupo control positivo, se administró (silimarina 70 mg) a una dosis de 50 mg/Kg. por vía oral, 1 h antes de la intoxicación con CCl_4 en aceite de oliva (5 ml/kg) por vía intraperitoneal.
- Los grupos Nº 04, 05 y 06 se les administró 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg de flavonoides en CMC al 0,1% por vía oral, 1 hora antes de intoxicar con CCl_4 en aceite de oliva (5 ml/kg) por vía intraperitoneal.

3.5.5. Estimación de los niveles séricos de transaminasas (TGO y TGP)

La sangre ha sido obtenida directamente del corazón por medio de la técnica de punción cardíaca, 24 horas después de la intoxicación con tetracloruro de carbono y se tomó aproximadamente 4ml de sangre por animal. Las muestras sanguíneas obtenidas se dejaron coagular a temperatura ambiente por una hora; luego se separó el suero por centrifugación a 3000 rpm por 10 minutos, para

utilizar en la determinación de las transaminasas TGO y TGP. Se empleó el método colorimétrico descrito por Laboratorios Wiener Lab. (2000)

3.5.6. Determinación de las transaminasas TGO y TGP por el método colorimétrico.

3.5.7. Fundamento del método

La TGO cataliza la siguiente reacción:

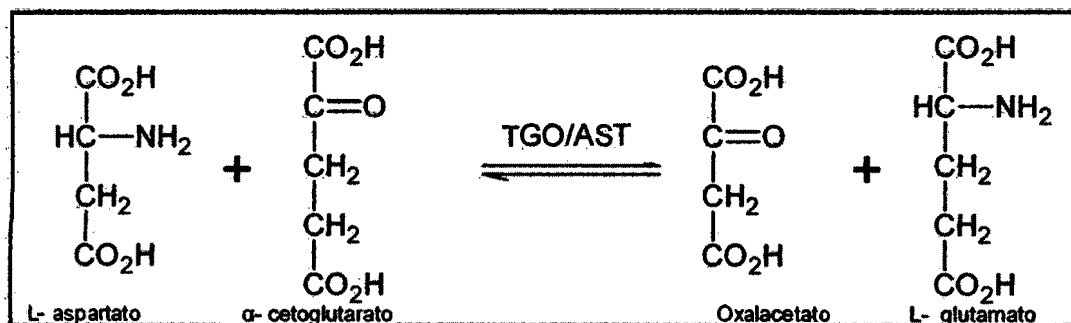


Figura Nº 07. Representa la reacción química catalizada por la Transaminasa glutámico oxalacética.

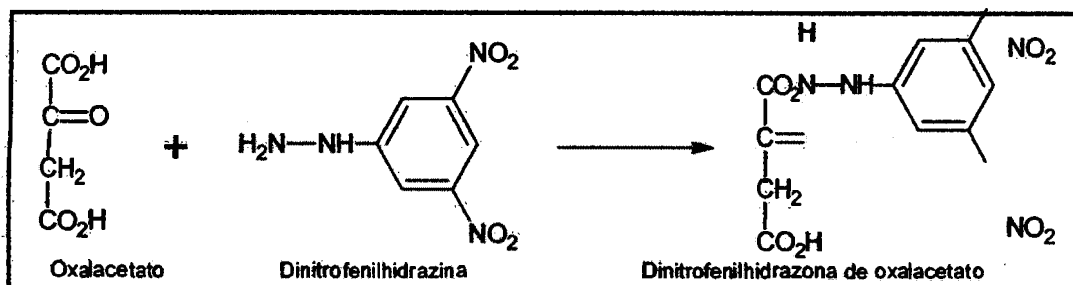


Figura Nº 08. Representa la reacción química luego de la condensación del oxalacetato con DNFH.

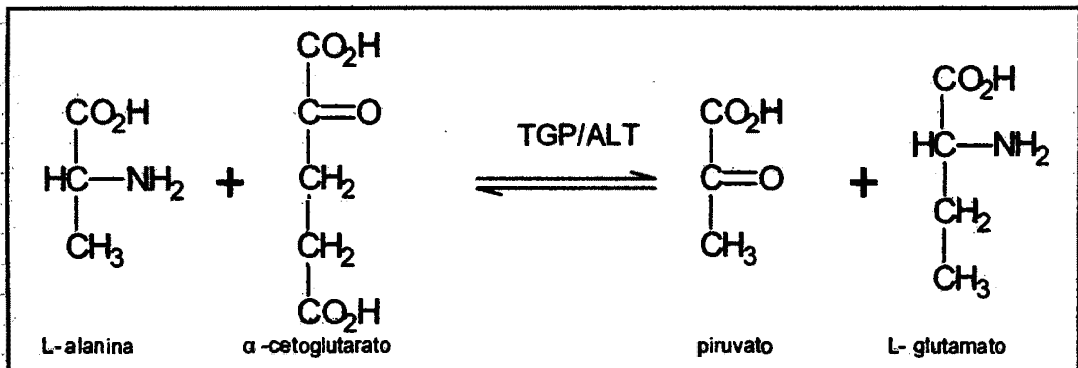


Figura Nº 09. Representa la reacción química catalizada por la Transaminasa glutámico pirúvica.

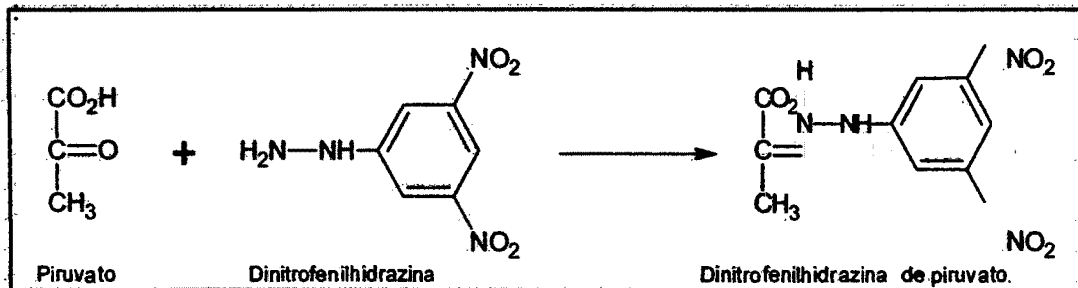


Figura Nº 10. Representa la reacción química luego de la condensación del piruvato con DNFH.

La preparación de la solución de trabajo y las lecturas de TGP se procedieron igual que para la determinación de TGO.

3.5.8. Procedimiento para la determinación de transaminasas

Las lecturas se realizaron en un espectrofotómetro de marca Spectronic 20 D+ y se cumplieron con los siguientes requisitos:

Longitud de onda : 505nm

Espesor de cubeta : 1 cm

Cuadro N° 01. Procedimiento para la determinación de transaminasas.

En dos tubos previamente marcados B (blanco) y D (desconocido), colocar		
	B	D
Sustrato (TGP o TGO)	0,5ml	0,5ml
Colocar en baño de agua a 37°C ± 0,5°C unos minutos.		
Suero	-	100 ul
Agua destilada	100 ul	-
Mezclar por agitación suave e incubar exactamente 30 minutos y agregar:		
Reactivo 2,4 – DNFH	0,5ml	0,5ml
Mezclar. Dejar 10 minutos a 37°C. Luego se agrega:		
Diluyente para enzimas	5 ml	5 ml
Mezclar por inversión y retirar del baño después de 2 minutos leer la absorbancia en un espectrofotómetro a 505 nm, llevando el equipo a cero con agua destilada.		

3.5.9. Procedimiento para la biopsia

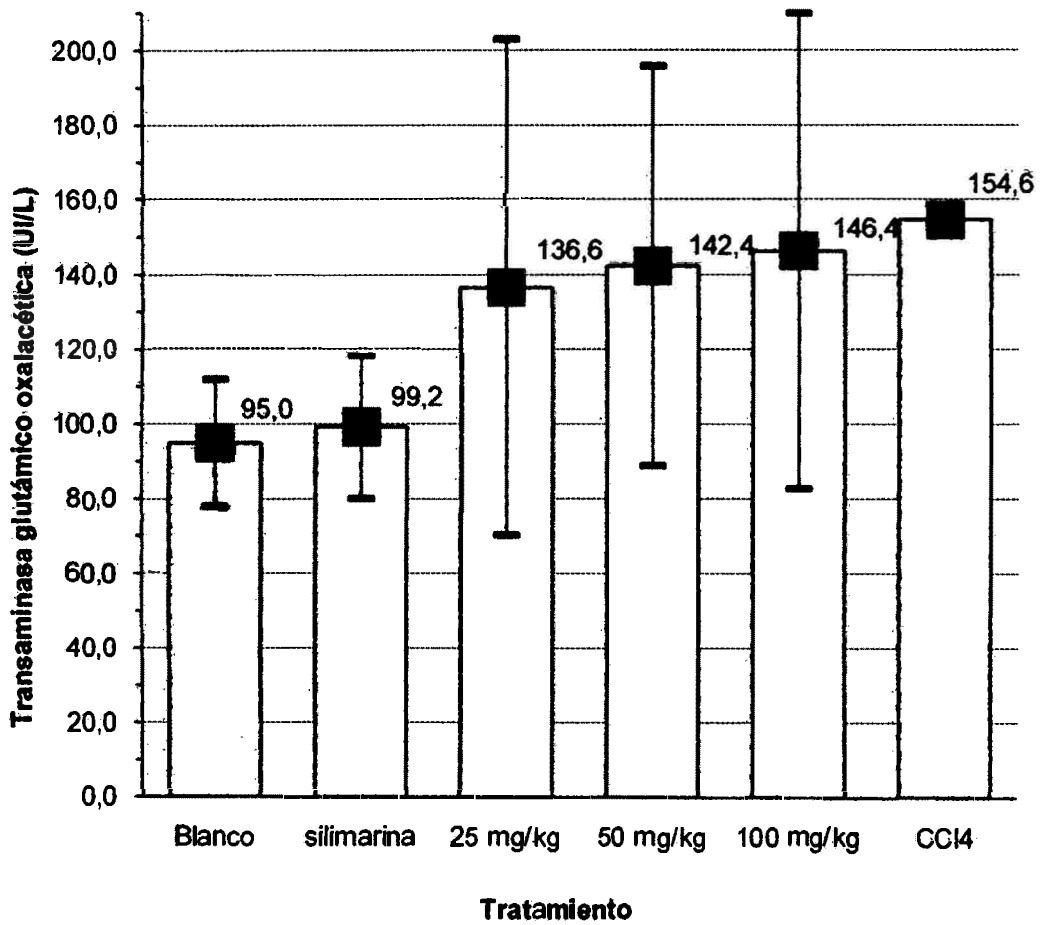
A las muestras de hígado, previamente fijadas en formol al 10%, se les realizó el estudio macroscópico, para lo cual se identificaron, midieron y pesaron, estos datos se colocaron en el cuadro de resultados macroscópicos. Luego, se obtuvieron 2 cortes al azar de cada muestra; fueron procesados con la técnica habitual de inclusión en parafina y cortadas en secciones de 5 micras. De cada corte se obtuvo 01 lámina, a la que se le realizó la coloración de Hematoxilina-Eosina, por lo cual se obtuvieron un total de 28 láminas. Posteriormente, se realizó el estudio microscópico de cada lámina (con un microscopio binocular marca Nikon) en toda la integridad de las láminas con el objetivo de 10x y 40x,

evaluándose para ello los parámetros ya establecidos en el cuadro de resultados microscópicos.

3.6. Análisis de Datos

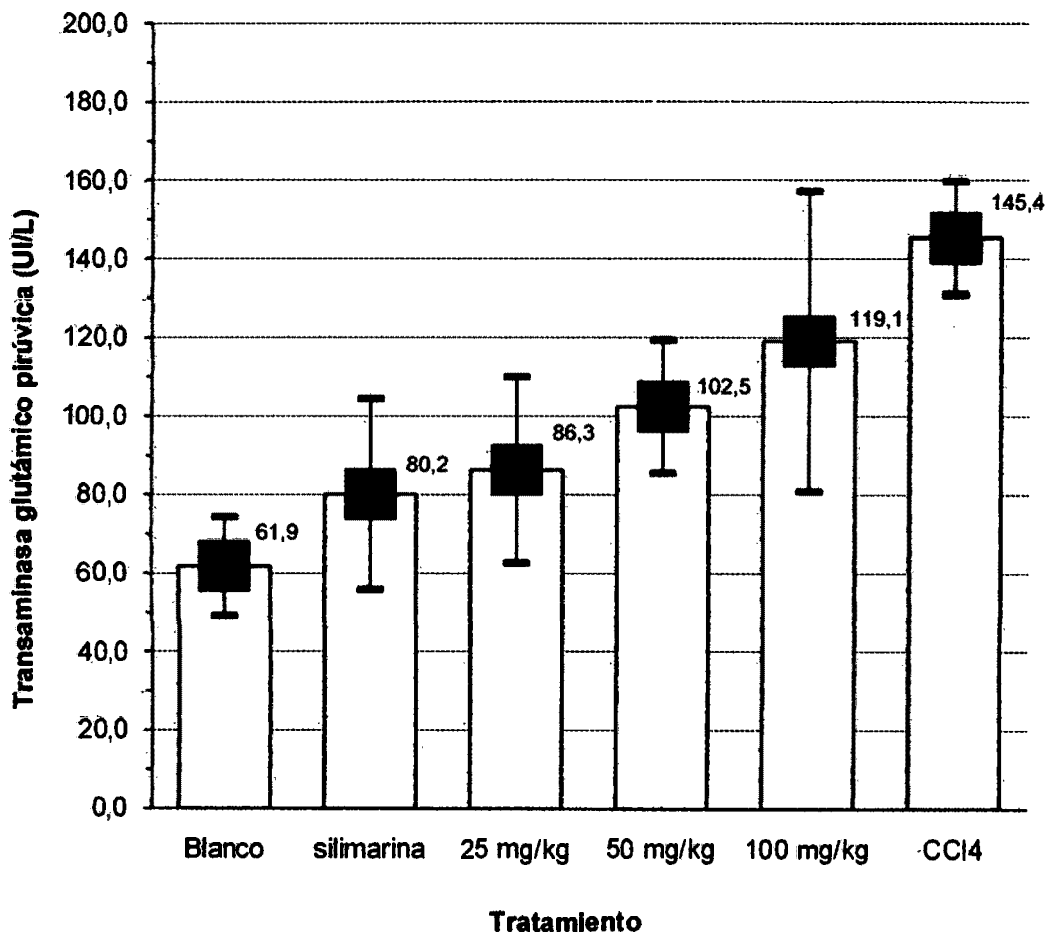
Los datos obtenidos de la medición de los niveles de transaminasas después del tratamiento con flavonoides previa intoxicación con tetracloruro de carbono, para el análisis estadístico, fueron expresados como la media, desviación estándar y sometida al análisis de varianza (ANOVA) con 95% de confianza y la prueba de Duncan, para evaluar las diferencias entre los tratamientos.

IV.- RESULTADOS



ANOVA: $p = 0,027$: SIGNIFICATIVO

Gráfico N° 01: Valores de transaminasa glutámico oxalacética en ratas albinas por efecto de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl. "wayra muña". Ayacucho - 2010.



ANOVA: $p = 3,2 \times 10^{-6}$: SIGNIFICATIVO

Gráfico N° 02: Valores de transaminasa glutámico pirúvica en ratas albinas por efecto de los flavonóides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña". Ayacucho - 2010.

Cuadro N° 02. Resultados de las características macroscópicas de las muestras del hígado, en ratas albina por efecto de los flavonoides aislados de las hojas *Satureja brevicalyx* Epi "wayra muña". Ayacucho - 2010.

	Muestral	Muestra II	Muestra III	Muestra IV	Muestra V	Muestra VI
Características	Blanco	CCl₄	Silimarina	25mg/kg	50mg/kg	100 mg/kg
Peso	5 gramos	5.5 gramos	6.8 gramos	5 gramos	6 gramos	6 gramos
Color	pardo claro	pardo oscuro	pardo claro	pardo claro	pardo grisáceo	pardo grisáceo
Consistencia	blando	blando	blando	blando	blando	blando
Superficie	lisa	lisa	lisa	lisa	lisa	lisa

Cuadro N° 03. Resultados de la biopsia de las muestras del hígado, en ratas albinas por efecto de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epi "wayra muña". Ayacucho - 2010.

	Muestra I	Muestra II	Muestra III	Muestra IV	Muestra V	Muestra VI
características	Blanco	CCl4	Silimarina	25mg/kg	50mg/kg	100mg/kg
Infiltración grasa	+ /+++mcm	++ /+++ mcm	---	+ /+++ mcm	++ /+++ mcm	+ /+++ mcm
Congestión	+ /+++ venaclb	++ /+++ vena clb	++ /+++ Vena clb	+ /+++ vena clb	+ /+++ Venaclb	++ /+++ Venaclb
Dégeneración balonzante	---	++ /+++ multifocal	+ /+++ multifocal	+ /+++ multifocal	+ /+++ multifocal	+ /+++ multifocal
Hepatitis reaccional	---	++ /+++ zona 1, 2, 3 (mixto)	+ /+++ zona 2 mn	+ /+++ zona 2mn	+ /+++ zona 2mn	++ /+++ zona 1, 2 (mixto)
Necrosis pareriquimal	++ /+++ zona 2, 3	++ /+++ zona 2, 3	+ /+++ zona 2, 3	+ /+++ zona 2, 3	+ /+++ zona 2, 3	++ /+++ zona 2, 3

- + /+++ : leve.
- ++ /+++ : severo
- mcm: micronodular multifocal
- clb: centrolobulillar
- mn: mononuclear

V. DISCUSIÓN

El hígado se sitúa entre el aparato digestivo y el resto del cuerpo y funciona como una estación de paso entre la circulación esplácnica y la sistémica. Tiene la importante función de mantener la homeostasis metabólica del organismo. Por ello las alteraciones hepáticas tienen importantes consecuencias, todas las funciones importantes pueden quedar nocivamente alteradas por lesiones hepáticas originadas por exposición aguda o crónica a tóxicos. La pérdida de las funciones del hígado puede conducir a aberraciones de otros órganos y a la muerte (Kumar y col., 2005).

El screening fitoquímico de *Satureja brevicalyx* realizado por Soto (1999), reporta la presencia de flavonoides y otros metabolitos como triterpenos, esteroides, sesquiterpenlactonas, cumarinas, catequinas, resinas, azúcares reductores, taninos, mucílagos, esencias, saponinas y principios amargos. Asimismo, mencionó el color rojo cereza con la prueba de Shinoda para los flavonoides, constituyendo el primer reporte respecto a los flavonoides en esta especie vegetal.

En la presente investigación se aisló los flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epi, a partir del extracto hidroalcohólico de las hojas con etanol al 80%. La utilización

de mezclas hidroalcohólicas para la extracción de flavonoides está ampliamente reportado en la literatura especializada (Aguilar, 2005). Para la separación de los otros metabolitos secundarios se utilizó disolventes apolares como éter de petróleo y cloroformo, mediante un proceso de extracción sucesiva líquido – líquido utilizando un embudo de separación. Finalmente se utilizó el acetato de etilo, que es el solvente por excelencia para la recuperación de los flavonoides obteniéndose aproximadamente 9 gramos de flavonoides totales. El seguimiento de la presencia de flavonoides en los diferentes extractos, se realizó con la prueba de Shinoda, obteniéndose para la fase etérea una coloración marrón amarillento, mientras que, en la fase clorofórmica un color verde oscuro y finalmente en la fracción de acetato de etilo se observa un color rojo cereza que evidencia la presencia de flavonoides solamente en la fracción obtenida con este solvente. Fotografía N° 04 (fracción III).

Por otro lado para la caracterización de los flavonoides son utilizadas las técnicas cromatográficas de modo particular la cromatografía en capa fina.

Villar Del Fresno (1999), en la Fotografía N° 05, se muestra la cromatografía en capa fina de los flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epi “wayra muña” revelados con luz ultravioleta, donde se observa la fluorescencia en dos fracciones, una mancha azul oscura que representa a los flavonoides libres y debajo de estas unas manchas azul claras, que indica la presencia de flavonoides metoxilados. Del mismo modo en la misma figura se muestra el revelado con cloruro férrico donde se puede observar también la presencia de flavonoides libres y metoxilados a través de las manchas marrón oscuras y marrón tenue respectivamente. Es así que los autores, Escudero y col (1985), Maghaddam y col (2006), Alonso (2009), López – Lázaro (2009), Gohari y col (2009), Look de Ugas (1994), reportan la diversidad estructural de los flavonoides en el género *Satureja*.

Para determinar la actividad hepatoprotectora de los flavonoides de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña", se empleó un modelo experimental farmacológico de evaluación de función hepática, el cual fue descrito por Fleurentin y col. (1986), usando para ello ratas albinas machos, las cuales fueron sometidas a daño hepático por administración de tetracloruro de carbono. En el Gráfico N° 01, se reportan los valores alcanzados para TGO como consecuencia de la actividad hepatoprotectora de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl., donde se observa claramente la diferencia de los valores obtenidos en cada tratamiento con respecto al tetracloruro de carbono y el grupo blanco, el valor sérico promedio para TGO, para el grupo tratado con tetracloruro de carbono es de 154.6 UI/L, que representa casi el doble de los resultados alcanzados con el grupo blanco que es de 95.0 UI/L. Asimismo, se observa que los valores de TGO para el grupo tratado con Sillmarina 50 mg/kg fue de 99.2 UI/L, con estos resultados se demuestra que la silimarina tiene la capacidad de atenuar los niveles de la actividad enzimática de TGO frente al daño hepático inducido por el tetracloruro de carbono. Mientras que las dosis administradas de flavonoides de *Satureja*, redujeron parcialmente los valores de TGO en un 43%, 50% y 54% a las dosis de 25 mg/Kg, 50 mg/Kg y 100 mg/Kg respectivamente. Los datos fueron sometidos a la prueba de comparaciones múltiples de Duncan para, evidenciar diferencias significativas entre los tratamientos, para lo cual se obtuvo 3 sub grupos hallándose que el primer sub grupo conformado por el blanco, silimarina y 25 mg/kg son estadísticamente similares, a su vez diferente al segundo sub grupo conformado por la silimarina, 25 mg/kg y 50 mg/kg que son estadísticamente similares entre sí, pero diferente al tercer sub grupo conformado por 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg de flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epl, asimismo se demuestra las diferencias con el grupo de tetracloruro de carbono.

La literatura menciona que la TGO es una transaminasa que no es tan determinante como indicador de daño hepático (Hicks, 2001), por lo que estos valores no son tan significativos.

Lozano (2006), reportó que *Mutisia acuminata* R&P tienen entre otros metabolitos a los flavonoides y en la evaluación de la actividad hepatoprotectora halló con la silimarina un valor de TGO de 69.10 UI/L. Mendoza (2007) refiere un valor de 70.16 UI/L, ambos administraron silimarina 50 mg/Kg y Mukerjee y col. (2007) administrando silimarina 25 mg/Kg reportan un valor de 55.78 UI/L; mientras que Shirish (2010) reporta un valor de 160.29 UI/L después de la administración de 7 mg/kg de silimarina, esto dificulta comparar los resultados encontrados en este trabajo de investigación, con los reportados por los investigadores arriba mencionados, por lo mismo que no se puede tomar estos valores como estándares. El valor encontrado en este trabajo es de 99.2 UI/L para la silimarina.

En el Gráfico N° 02, se muestran los niveles promedio alcanzados para TGP posterior a la evaluación de la actividad hepatoprotectora de los flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epi., donde se observa que posterior a la inducción del daño hepático con tetracloruro de carbono (0,3 ml/kg), los niveles séricos de TGP se elevan hasta alcanzar valores de 145.4 UI/L, en comparación al grupo blanco que sólo recibe agua (5 ml/kg) que muestra valores de 61.9 UI/L, sin embargo, se puede observar que hay una similitud en cuanto a la respuesta farmacológica de la dosis de 25 mg/kg de los flavonoides que muestra valores de 86.3 UI/L y el grupo control silimarina 50 mg/kg de 80.2 UI/L, mientras que a la dosis de 50 mg/Kg y 100 mg/Kg tienen una menor actividad que la silimarina, a pesar que son dosis mayores. Se puede suponer que no se cumple el principio de dosis respuesta, es decir, a mayor dosis mejor efecto, posiblemente por saturación de los receptores o por mecanismos no conocidos que impiden un mejor efecto a

una mayor dosis. De la misma forma que en el caso de TGO, los datos fueron sometidos a la prueba de comparaciones múltiples de Duncan, para ello se ha formado 4 sub grupos hallándose que el primer sub grupo conformado por el blanco y silimarina son estadísticamente similares, a su vez diferente al segundo sub grupo conformado por silimarina, 25 mg/kg y 50 mg/kg de flavonoides, que son estadísticamente semejantes entre sí, pero diferente al tercer sub grupo conformado por 50mg/kg y 100 mg/kg de flavonoides, asimismo se demuestra las diferencias estadísticas con el grupo de tetracloruro.

Lozano (2006), para TGP reporta 31.4 UI/L, Mendoza (2007) 26.2 UI/L respectivamente, después de administrar 50 mg/Kg de silimarina, Mukerjee (2007) 34.56 con la administración de 25 mg/Kg; resultados muy cercanos entre sí, a pesar de las diferencias en la concentración de silimarina administrada Shirish (2010), refiere de 173.24 U/L, pero administrando 7 mg/Kg de silimarina, bastante alejados de los anteriores. De la misma forma que en el caso de TGO, no se puede hacer una comparación con el resultado hallado en este trabajo, puesto que el nivel enzimático hallado es de 80.2 UI/L. En el trabajo realizado por Mendoza (2007), los niveles enzimáticos encontrados no siguen una tendencia dosis-respuesta, porque, a mayor dosis los valores de TGP tienden a elevarse y a 50 mg/Kg del extracto acuoso logró una mejor respuesta. Esto se puede explicar porque el extracto acuoso extrae metabolitos secundarios altamente polares como fenoles, ácidos fenólicos y flavonoides quienes son ampliamente conocidos como antioxidantes; y serían los responsables de la actividad hepatoprotectora, actuando de forma antagónica.

En el trabajo de investigación realizado se ha logrado determinar que la dosis de 25 mg/Kg de flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epi, produce la mejor respuesta farmacológica, reduciendo la actividad enzimática considerablemente.

En el Cuadro Nº 02, se reportan los resultados de las características macroscópicas estudiadas, donde se observa que las muestras de hígado no presentan diferencias significativas en cuanto color, a la consistencia y superficie, pero en cuanto al color hay un ligero cambio en el grupo de tetracloruro. Se puede interpretar que el daño producido por el tetracloruro de carbono no produce cambios macroscópicos importantes, esto debido a que la exposición tóxica no es constante y se produce un daño agudo. El daño hepático inducido por tetracloruro de carbono, está mediado por la formación de radicales libres, lo que ocasiona una reducción de la fluidez de la membrana, la cual es importante para preservar la función celular, ejerce su efecto tóxico al generar el radical libre CCl_3 , por acción de oxidasas ligasas al sistema P450 en el retículo endoplásmico. Por otro lado, la peroxidación de lípidos que afecta a la membrana plasmática se manifiesta en trastornos en el transporte de iones, como son ingreso masivo de agua, sodio y calcio con todas las consecuencias deletéreas para las células, que pueden llegar hasta su ruptura y muerte. Desde el punto de vista bioquímico, el daño hepático se refleja a través de un incremento de la actividad enzimática de TGO y TGP, en muestra de suero, teniendo en cuenta que estas enzimas son muy sensibles a las afecciones hepáticas.

En el cuadro Nº 03, Se reportan los resultados de la biopsia del parénquima hepático sometido a la coloración de Hematoxilina-Eosina. En el grupo de tetracloruro de carbono, se observa degeneración balonizante marcada en los hepatocitos, así como infiltración grasa, congestión, hepatitis reaccional y daño a nivel del parénquima hepático Fotografía Nº 12, mientras que el grupo tratado con silimarina 50 mg/kg, presenta degeneración balonizante leve, hepatitis reaccional y congestión vascular sinusoidal leve con arquitectura conservada y no se observa infiltración grasa (esteatosis) Fotografía Nº 13. Asimismo se

puede apreciar en la Fotografía N° 14, la dosis de 25 mg/kg, se produjo infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear leve, congestión vascular sinusoidal, hepatitis reaccional y degeneración balonzante leve, por otro lado se observa que en los grupos que recibieron tratamiento con dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg, se produjo infiltrado inflamación, degeneración balonzante en los hepatocitos, congestión vascular sinusoidal y hepatitis reaccional de leve a moderada, en algunos casos esteatosis hepática, Fotografía N° 15 y Fotografía N° 16 respectivamente. También se muestra los resultados del grupo blanco en el que se aprecia que no hay ninguna característica resaltante, con lo que se demuestra que la inducción de la toxicidad hepática a pesar de haber administrado hepatoprotectores, como la silimarina y los flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña" aún afecta la estructura de las células hepáticas.

Gupta y Misra (2006), evaluaron la actividad hepatoprotectora del extracto hidroalcohólico de las flores de *Chamomilla recutita* en ratas albinas intoxicadas con paracetamol, proponiendo el posible mecanismo de hepatoprotección de la siguiente manera; a) en el extracto existen componentes secuestradores de radicales libres que neutralizan a los radicales libres producidos por el daño hepático inducido por el paracetamol; b) induce a la elevación de los mecanismos de autoprotección antioxidante como el glutatión reducido; por ende, concluyen que la actividad hepatoprotectora combinada con la actividad antioxidante tienen un efecto sinérgico para prevenir los procesos de iniciación y progreso del daño hepatocelular.

Villar del Fresno (1999), señala que los flavonoides, en general poseen capacidad para neutralizar radicales libres responsables cuando están dotados de alto grado de reactividad, de la aparición de determinadas patologías o del agravamiento de las mismas. Esta acción antirradicalaria es, en algunos casos heterogéneas en relación a los distintos tipos de radicales libres. La capacidad

de los flavonoides para prevenir la oxidación del ácido ascórbico es un hecho reconocido en la protección de esta vitamina en los zumos frescos de frutas. Es obvio que tal propiedad provee a los flavonoides de una actividad protectora de las células oxidables (por ejemplo membranas lipídica).

Las investigaciones recientes inducen a pensar que existe una base común que explicaría los efectos farmacológicos de los flavonoides, considerándose la actividad antioxidante como la más probable para jugar este papel.

La mayoría de los flavonoides se comportan *in vitro* como inhibidores enzimáticos, lo que explica el mecanismo de acción de varios de sus efectos farmacológicos, aunque en algunos casos pueden actuar como estimulantes enzimáticos.

Finalmente, los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja breviculix* Epi, han demostrado tener actividad hepatoprotectora al reducir los valores de TGP cercanos a la de silimarina, que es un hepatoprotector conocido, pero no logró reducir los valores de TGO, esto podría ser porque no es una enzima específica del hígado, es decir no es un indicador específico del daño hepático.

VI. CONCLUSIONES

1. Los flavonoides de la hojas de *Satureja brevicalyx* Epl. "wayra muña", poseen actividad hepatoprotectora contra el daño hepático producido por tetracloruro de carbono, obteniéndose mejores resultados con la dosis de 25 mg/Kg.
2. Los niveles de transaminasas TGO y TGP para la dosis de 25 mg/kg son de 136.6 UI/L y 86.3 UI/L, respectivamente, así como para la silimarina de 99.2 UI/L y 80.2 UI/L. Estos resultados demuestran de que la silimarina y la dosis de 25 mg/kg de flavonoides, para la TGO, presentan una ligera variación mientras que para la TGP los valores son muy cercanos entre si, esto indica que tienen una actividad farmacológica similar.
3. La biopsia del hígado demostró el efecto hepatoprotector de los flavonoides a nivel macroscópico y microscópico.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar con el estudio de la actividad hepatoprotectora de los flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epi "wayra muña", empleando otro diseño metodológico y concentraciones menores a 25 mg/kg.
2. Se recomienda a los estudiantes de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica seguir realizando estudios de las diferentes propiedades de *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña", con la fracción aislada de flavonoides.
3. El uso de animales de experimentación en estudios de investigación es de vital importancia por lo que se recomienda a los alumnos y docentes que trabajan con ellos poner bastante atención en el cuidado y alimentación, factores que finalmente juegan un papel importante en la realización de cualquier tipo de estudio.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Aguilar, E.** 2005. Estudio de los flavonoides aislados de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* "yacon" y determinación de su actividad antioxidante e inmunológica. Tesis para optar grado de magister. UNMSM. Lima.2005.
2. **Aguilar, E.** 2010. Actividad antiinflamatoria y antioxidante de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña", pruebas espectrales para elucidar la estructura química. Instituto de Investigación de la Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH. Ayacucho.
3. **Alhalel, B.** 1998. Vademécum Médico del Perú. Ediciones Pablo Grimberg Lima-Perú.
4. **Alonso, N.** 2009. Actividad antioxidante de *Satureja macrostema*. Tesis para optar el Grado Maestro en Ciencias en Alimentos. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. México DF. Septiembre..
5. **Arroyo, J; Rojas, J; Chenguayen, J.** 2004. Manual de modelos experimentales de Farmacología. 1ra edición. Editorial Asdímor. Perú.
6. **Brack, A.** 1999. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú Centro de Estudios Regionales Andinos Bartolomé de las Casas. Cusco- Perú.
7. **Bruneton, J.** 2001. Farmacognosia, Fotoquímica y plantas medicinales. Editorial Acribia. Zaragoza
8. **Bruneton, J.** 1991. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. Editorial Acribia, S.A Zaragoza- España.
9. **Carhuapoma, M.** 2002.Taxonomía de las Plantas Medicinales Aromáticas nativas de la Provincia de Huamanga y sus Perspectivas Económicas. UNSCH Ayacucho – Perú.
10. **Carhuapoma, M.** 2007. Compasión química, actividad anti-helicobacter pilory y antioxidante del aceite esencial de *Satureja brevicalyx* "urqo muña". Tesis para optar el Grado de Doctor en Farmacia y Bioquímica. UNMSM. Lima.
11. **Chumacero, A., Valverdi, C., Vila, R., Tomi, F., Cahuapoma, M.** 2003. Género *Satureja* (Lamiaceae) en la etnomedicina andina. Facultad de Biología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima.
12. **Diez, J.** 2003. Efecto antiespasmódico de la *Satureja brevicalyx* "wayra muña" Epl. Sobre íleo aislado de rata. Instituto de Investigación de la Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH. Ayacucho.

13. **De la Cruz, J., Aucasime, Ramírez.** 2006. Plantas Medicines Alto-Andinas de las zonas de Ayacucho –Huancavelica. PERU LNG-UNSC. Ayacucho-Perú
14. **Escudero, J., López, C., Rabanal, R., Valverte, S.** 1985. Secondary Metabolites from *Satureja species*. Journal of Natural Products. 48:128–131.
15. **Fleurentin, J., Hoefler, C., Lexa, A., Portier, F., Pelt, J.** 1986. Hepatoprotective properties of *Crepis rueppellii* and *Anisotes trisuleus*: two tradicional medicinal plants of Yemen. J Ethnopharmacol.105-111
16. **Font Quer, P.** 1981. Plantas Medicinales. Séptima edición. Editorial Labor S.A...España
17. **Gohari, A., Saeidnia, S., Gohari, M., Malmir, M., Hadjiakhoondi, A.** 2009 Bioactive flavonoids from *Satureja atropatana* Bonge. Natural Product Research:<http://prod.informaworld.com/smpp/title--db=all~content=t713398545--tab=issueslist~branches=23 - v2323> (17): 1609 – 1614.
18. **Gupta, A., Misra, N.** 2006. Hepatoprotective activity of aqueous ethanolic extracto of *Chamomile capitula* in paracetamol intoxicated albino ratas. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*. 1(1):17-20.
19. **Guyton, A.** 2001. Tratado de Fisiología Medica. Decima edición. Editorial Interamericana.
20. **Hiscks, J.** 2001. Bioquímica. Primera edición. Editorial McGRAW-HILL Interamericana Editores S.A.
21. **Kuklinski, C.** 2000. Farmacognosia. Primera edición. Editorial, Omega S.A, Barcelona.
22. **Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N.** 2005. Patología estructural y funcional. Séptima edición, Editorial Elsevier. Madrid.
23. **Lizarraga, E., Abdala, L.** 2004. Compuestos fenólicos mayoritarios en *Satureja boliviana* (Benth.) Briq. (Lamiaceae). Acta Farm. Bonaerense. 23 (2):198-200.
24. **Lock de Ugaz, O.** 1994. Investigacion Fitoquimica: métodos en el estudio de los productos naturales.Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú - Lima.
25. **López – Lázaro, M.** 2009. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 9:31-59.

26. **Lozano, J.** 2006. Efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Mutisia acuminata* R&P "Chinchilcoma" en ratas. Tesis para optar título de químico Farmacéutico. UNSCH. Ayacucho –Perú.
27. **Magallanes, C., Aucasime, L.** 1994. "Estudio ecológico y etnobotánica de las plantas medicinales y alto andinas de Quinoa y Chiara. Facultad de Ciencias Biológicas. Área de Botánica. UNSCH. Ayacucho- Perú.
28. **Merk.** 1997. Información médica para el hogar. Editorial Océano Barcelona – España.
29. **Martínez, A.** 2005. Flavonoides. Rev. Universidad de Antioquia–Medellín.
30. **Mazzei, E., Rozman, C.** 1996. Tratado de Semiología y Fisiopatología Vol. II. 5ª Edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires.
31. **Mendoza, J.** 2007. Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña" en ratas. Tesis para optar Título de Químico Farmacéutico. UNSCH. Ayacucho –Perú.
32. **Miranda, M.** 1996. Métodos de análisis de drogas y extracción. Universidad de la Habana Cuba.
33. **Miranda, B., López, A., Rosales, C.** 2005. Efecto hepatoprotector de un extracto rico en polifenoles obtenidos de *Rosmarinus officinalis* L, en ratas con daño hepático crónico y agudo inducido con tetracloruro de carbono. Laboratorio de Aplicaciones Biomédicas Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara.
34. **Moghaddam, F., Farimani, M., Salahvarzi, S., Amin, G.** 2007. Chemical Constituents of Dichloromethane Extract of Cultivated *Satureja kuzhistanica*. Complementary and Alternative Medicine. 4 (1):95-98.
35. **Mostaceros, J., Mejía, F.** 2003. Taxonomía de Fanerógamas Peruanas. CONCYTEC. Lima.
36. **Mukerjee, A., Kaithwas, G., Visen, P., Saraf, S.** 2007. Fitopharmacological screening of *Luffa acutangula* fruits for its antihepatotoxic activity. Department of Pharmacology. Central Drug Research Institute, Lucknow, U.P., India. *Ars Pharm*; 48 (4); 351 – 360.
37. **Palomino, R.** 2005. Efecto antioxidante del extracto acuoso liofilizado de las hojas de *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña". Tesis para optar título de químico Farmacéutico. UNSCH. Ayacucho –Perú.
38. **Pfreundschuh, M., Schölmerich, J.** 2002. Fisiopatología y Bioquímica. Ediciones Hancoutt. Madrid.

39. **Rodríguez, G., Pérez, J., Mc Cook, L., Perdomo, M., Matos, O.** 2001. Actividad hepatoprotectora de las tinturas de 2 especies vegetales del género *Hypericum*. *Rev Cubana Med Milit.* 30(4):241-4.
40. **Rojas, A.** 2002. Evaluación del Efecto Hepatoprotector de Extractos Acuosos de *Oenothera rosea* "yawar soqo"- Tesis para optar título de Químico Farmacéutica. UNSCH. Ayacucho – Perú.
41. **Sanchez de Rojas, V., Guillen, E., Farriols, A.** 1996. Isolation of vasodilatory active flavonoids from the traditional remedy *Satureja obovata*. *Planta Med.*; 62(3):272-274.
42. **Soto, M.** 1999. Estudio fitoquímico y determinación de la actividad analgésica en diferentes extractos de la *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña". Tesis para optar Título de Químico Farmacéutica. UNSCH. Ayacucho – Perú.
43. **Shirish, P.** 2010. Hepatoproteccion Study of Leaves Powder of *Azadirachta Indica* A. Juss. Department of Chemistry, Arts Commerce and Science College Narayangaon Junnar. Pune. Volume 3, Issue 2, July – August; Article 007.
44. **Villar del Fresno, M.** 1999. Farmacognosia general. Editorial Síntesis, Madrid.
45. **Wiener Laboratorios.** 2000. Manual de uso de reactivos. Transaminasas (GOT y GPT). Argentina.

ANEXOS

ANEXO N°01



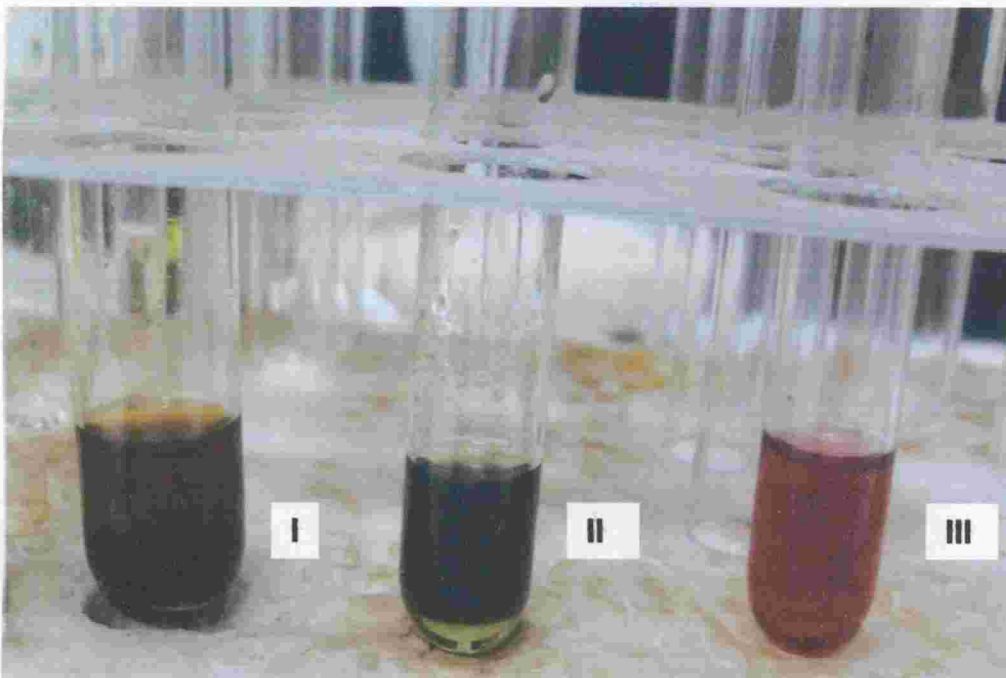
Fotografía N° 01. Que muestra la recolectando de *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña", en Quinoa.



Fotografía N° 02. Hojas de *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña", en proceso de desecación.



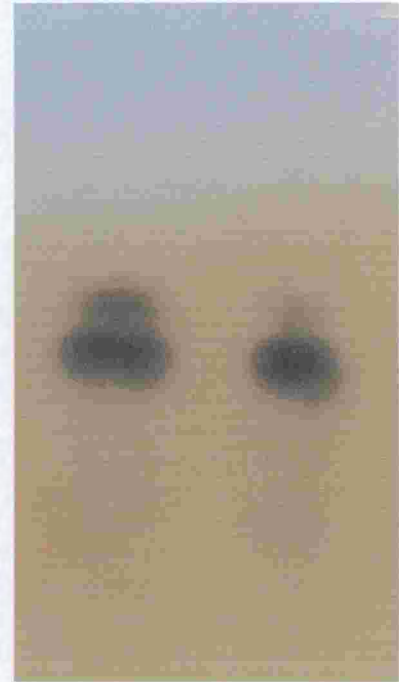
Fotografía N° 03. Investigadora realizando el fraccionamiento del extracto hidroalcohólico.



Fotografía N° 04. Tubos con reacciones de éter de petróleo (I), cloroformo (II) y acetato de etilo (III), con la prueba de shinoda.



(I)

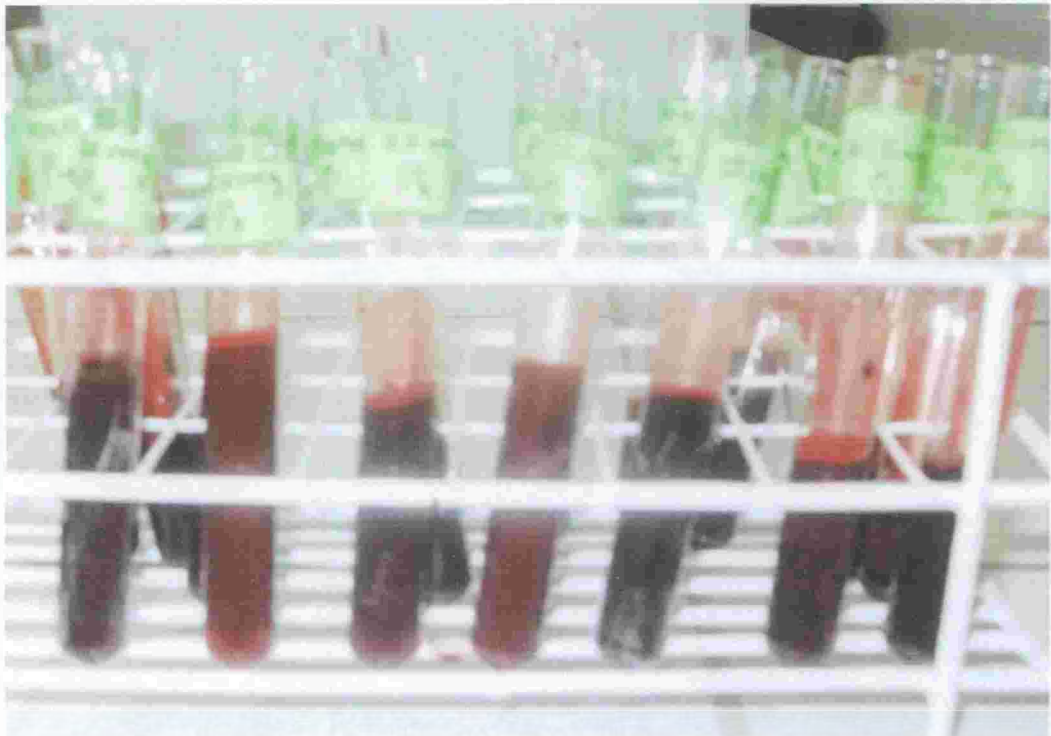


(II)

Fotografía N° 05. Cromatografía en capa fina de los flavonoides revelados con luz ultravioleta (I) y cloruro férrico al 5% (II).



Fotografía N° 06. Investigadora extrayendo sangre de la rata por punción cardíaca, previa intoxicación con Tetracloruro de carbono.



Fotografía N°07: Tubos de ensayo con muestra de sangre luego de la intoxicación con tetracloruro de carbono.



Fotografía N° 08. Investigadora procesando la muestra para la determinación de transaminasas TGO y TGP.



Fotografía N° 09. Tubos de ensayo con el sustrato TGO y TGP, después de baño María.



Fotografía N° 10. Tubos con reacción enzimática de transaminasas TGO y TGP previo, a la lectura en el espectrofotómetro.

ANEXO N°02

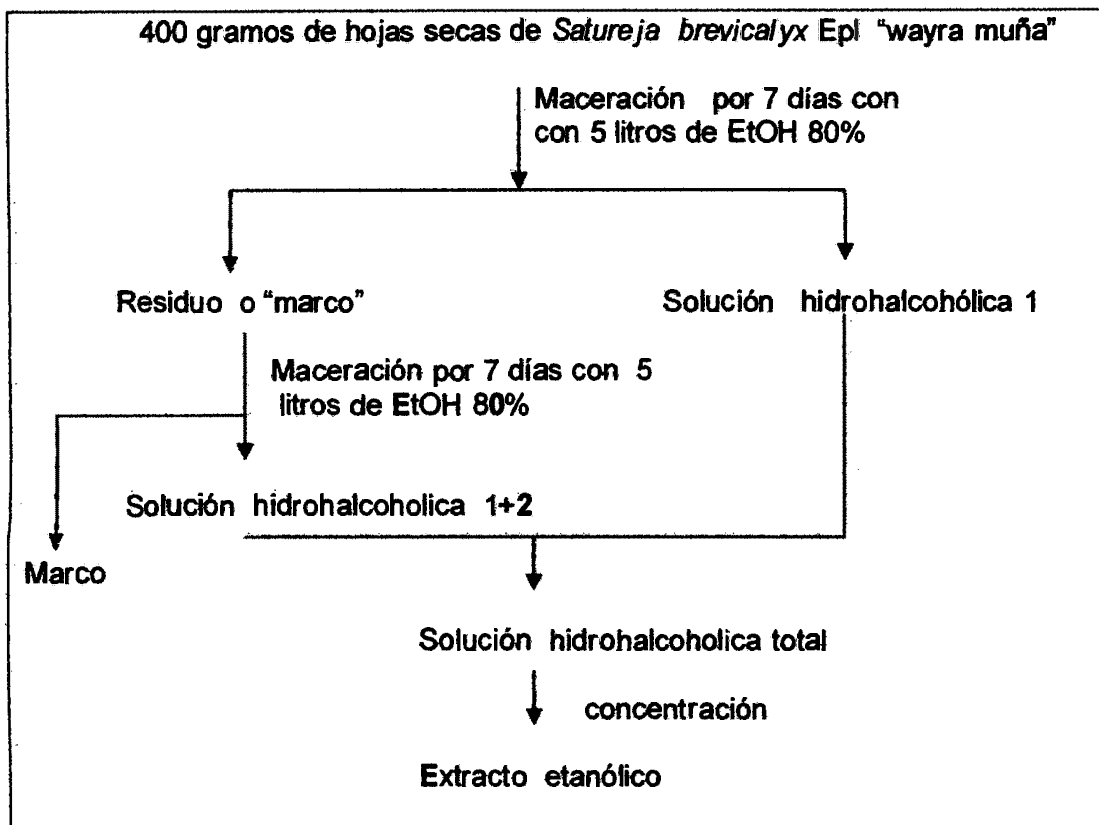


Figura N° 11. Esquema de la obtención del extracto hidroalcohólico

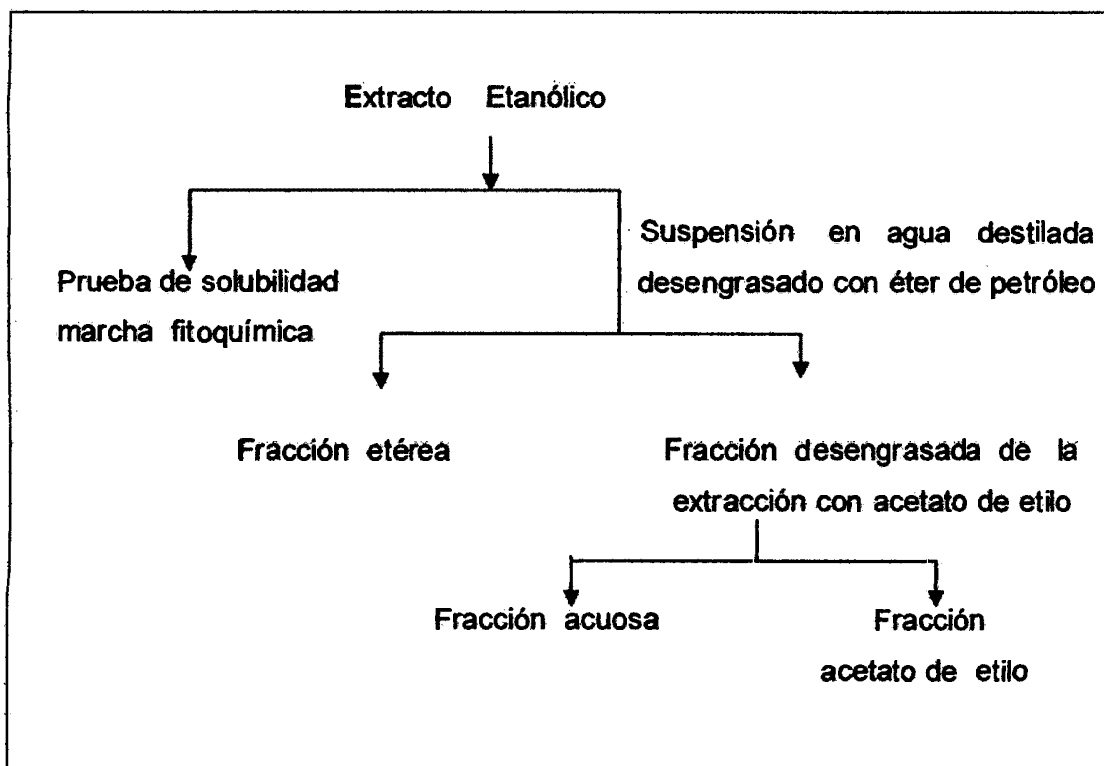


Figura N° 12. Esquema del fraccionamiento del extracto hidroalcohólico

ANEXON°03

Cuadro Nº 04. Valores descriptivos de transaminasa glutámico oxalacética en ratas albinas por efecto de los flavonoides aislados de *Satureja brevicalyx* Epl. "wayra muña". Ayacucho 2010.

Tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Blanco	4	95,0	10,7	5,3	78,0	112,0	81,9	103,7
Tetracloruro de carbono	4	154,6	2,5	1,3	150,6	158,6	153,0	158,3
Silimarina	4	99,2	12,0	6,0	80,1	118,2	89,4	113,8
25 mg/Kg	4	136,6	41,7	20,8	70,3	202,9	100,6	176,3
50 mg/Kg	4	142,5	33,6	16,8	89,0	195,9	96,2	171,6
100 mg/Kg	4	146,4	39,9	20,0	82,9	209,9	114,2	196,4
Total	24	129,0	34,4	7,0	114,5	143,5	81,9	196,4

Cuadro Nº 05. Resultado del análisis de varianza de los valores descriptivo de Transaminasa glutámico oxalacética en ratas albinas por efecto de los flavonoides aislados de *Satureja brevicalyx* Epi "wayra muña". Ayacucho - 2010.

	Suma de cuadrados	df	Media de cuadrados	F	Sig.
Entre grupos	12979,6	5	2595,9	3,3	0,027
Dentro grupos	de 14166,9	18	787,1		
Total	27146,5	23			

Cuadro N° 06. Resultados de la prueba de comparaciones múltiples de Duncan de los promedios de transaminasa glutámica oxalacética en ratas albinas por efecto de los flavonoides aislados de *Satureja brevicalyx* Epl "wayra muña". Ayacucho - 2010.

Tratamiento	N	Sub conjuntos homogéneos		
		1	2	3
Blanco	4	95,0		
Silimarina	4	99,2	99,2	
25 mg/Kg	4	136,6	136,6	136,6
50 mg/Kg	4		142,5	142,5
100mg/Kg	4			146,4
Tetracloruro de carbono	4			154,6
Sig.		0,061	0,052	0,415

Cuadro Nº 07. Valores descriptivos de transaminasa glutámico pirúvica en ratas albinas por efecto de los flavonoides aislados de *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña". Ayacucho 2010.

Tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Blanco	4	61,9	7,9	3,9	49,4	74,4	52,4	70,6
Tetracloruro de carbono	4	145,4	9,0	4,5	131,0	159,7	137,8	155,4
Silimarina	4	80,2	15,2	7,6	55,9	104,4	71,9	103,0
25 mg/Kg	4	86,3	14,9	7,4	62,7	110,0	71,0	105,2
50mg/Kg	4	102,5	10,6	5,3	85,6	119,4	87,0	111,2
100 mg/Kg	4	119,1	23,9	12,0	81,0	157,2	90,3	139,6
Total	24	99,2	30,7	6,3	86,3	112,2	52,4	155,4

Cuadro Nº 08. Resultado del análisis de varianza de los valores descriptivos de transaminasa glutámico pirúvica en ratas albinas por efecto de los flavonoides aislados de *Satureja brevicalyx* Epl. "wayra muña". Ayacucho - 2010.

	Suma de cuadrados	df	Media de cuadrados	F	Sig.
Entre grupos	17831,9	5	3566,4	16,7	3,3E-06
Dentro grupos	3848,4	18	213,8		
Total	21680,3	23			

Cuadro N° 09. Resultados de la prueba de comparaciones múltiples de Duncan de los promedios de transaminasa glutámica pirúvica en ratas albinas por efecto de los flavonoides aislados de *Satureja brevicalyx* Epi “wayra muña”. Ayacucho-2010.

Tratamiento	N	Sub conjuntos homogéneos			
		1	2	3	4
Blanco	4	61,9			
Silimarina	4	80,2	80,2		
25 mg/Kg	4		86,3		
50 mg/Kg	4		102,5	102,5	
100mg/Kg	4			119,1	
Tetracloruro de carbono	4				145,4
Sig.		0,094	0,055	0,124	1,000

ANEXO N° 04

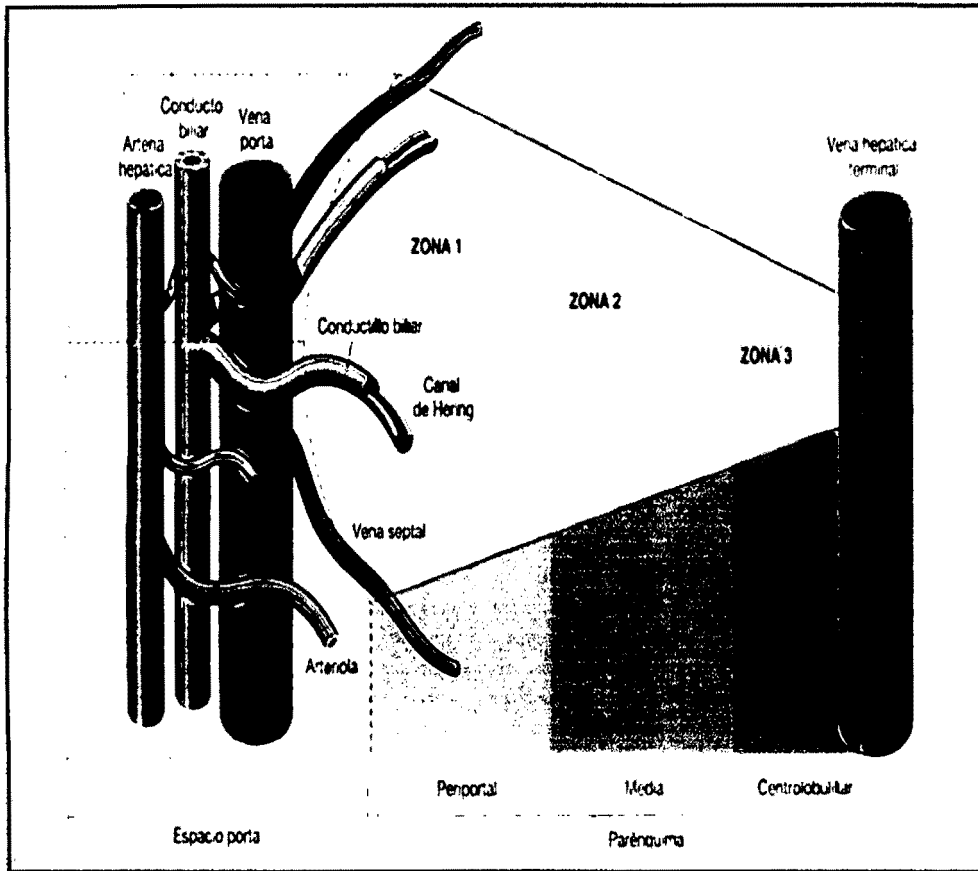
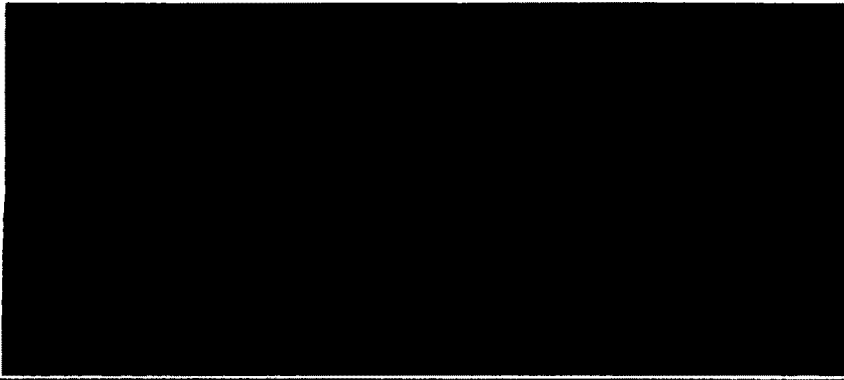
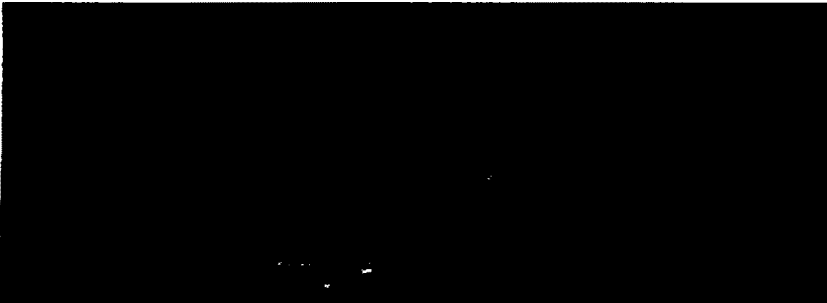


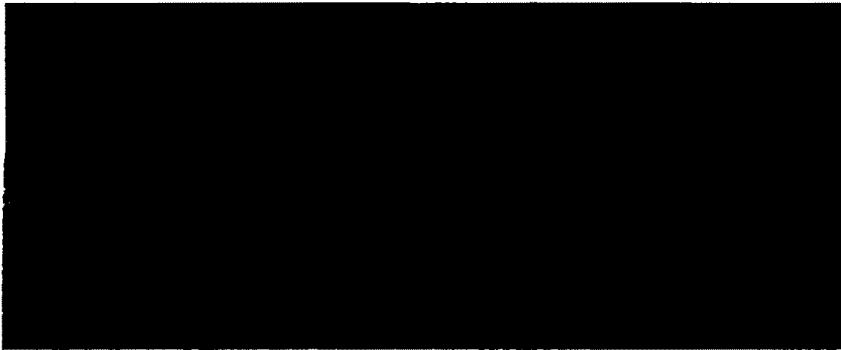
Figura N° 13. Anatomía microscópica del hígado (Kumar y col., 2005)



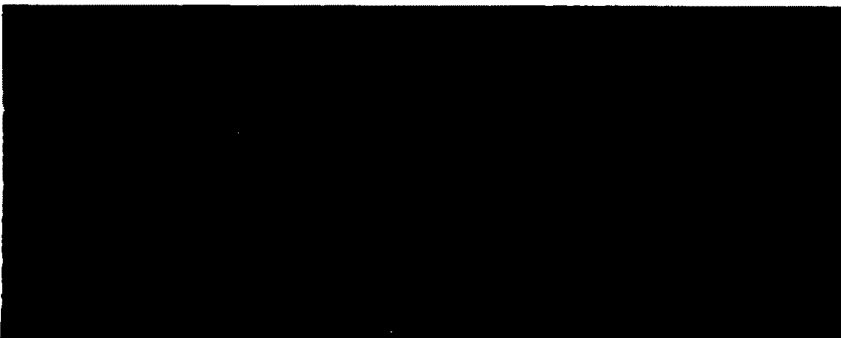
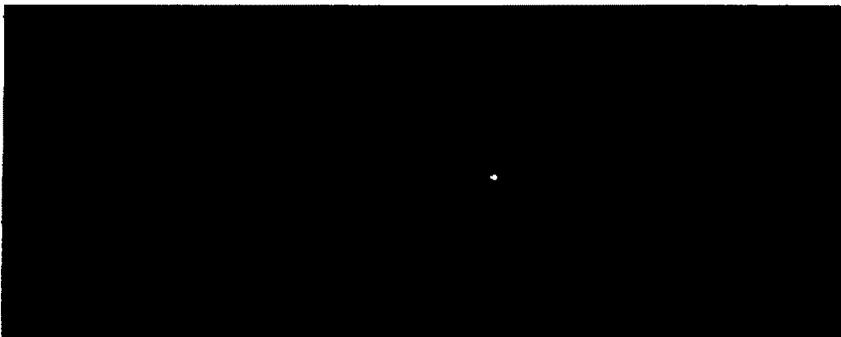
Fotografía N° 11. Muestra las imágenes macroscópicas y resultados de la biopsia del grupo blanco (objetivo de 10x y 40x).



Fotografía N° 12. Muestra las imágenes macroscópicas y biopsia del grupo de tetracloruro de carbono (objetivo de 10x y 40x).



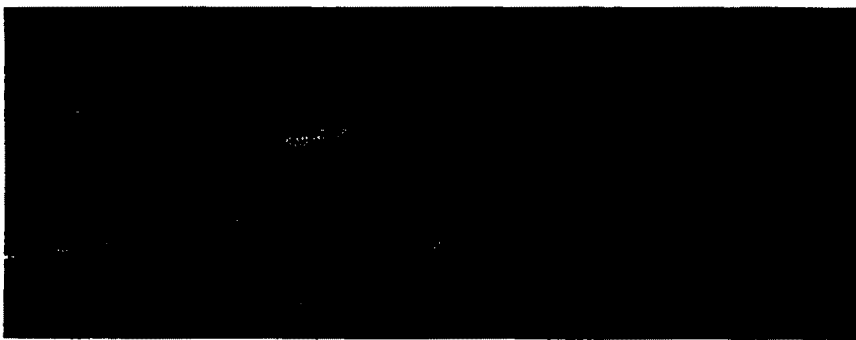
Fotografía N° 13. Muestra las imágenes macroscópicas y resultados de la biopsia del grupo tratado con Silimarina 50mg/kg. (objetivo de 10x y 40x).



Fotografía N° 13. Muestra las imágenes macroscópicas y biopsia del grupo tratado con 25 mg/kg de flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña." (objetivo de 10x y 40x).



Fotografía N° 15. Muestra las imágenes macroscópicas y biopsia del grupo tratado con 50 mg/kg de flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña" (objetivo de 10x y 40x).



Fotografía N° 16. Que muestra las imágenes macroscópicas y biopsia del grupo tratado con 100 mg/kg de flavonoides de *Satureja brevicalyx* Epi. "wayra muña" (objetivo de 10x y 40x).

TÍTULO: Actividad hepatoprotectora de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* "Wayra muña" Epl. en ratas albinas Ayacucho – 2010

RESPONSABLE: Bach. PARIONA PALOMINO Yuly Soledad

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLE	METODOLOGIA
<p>Actividad hepatoprotectora de los flavonoides aislados de las hojas de <i>Satureja brevicalyx</i> "Wayra muña" Epl. en ratas albinas Ayacucho – 2010</p>	<p>¿Tendrá actividad hepatoprotectora los flavonoides aislados de las hojas de <i>Satureja brevicalyx</i> "Wayra muña" Epl. en ratas albinas?</p>	<p>Objetivo General - Determinar la actividad hepatoprotectora de los flavonoides aislados de las hojas de <i>Satureja brevicalyx</i> Epl. "wayra muña" en ratas albinas.</p> <p>Objetivos Específicos - Medir los niveles de transaminasas TGO y TGP en suero, después de la administración de los flavonoides aislados de las hojas de <i>Satureja brevicalyx</i> Epl. "wayra muña" y tetracloruro de carbono - Comparar los niveles de transaminasas TGO y TGP, con los valores referenciales de silimarina obtenidos después del experimento. - Realizar la biopsia de los hígados aislados después del experimento.</p>	<p><i>Satureja brevicalyx</i> Epl Son plantas herbáceas anuales o permanentes de unos 70 a 90 cm de altura algo flescos y un tanto ásperos al tacto, solo leñosas en la base. Son plantas con hojas opuestas muy aromáticas, con los bordes enteros y ciliados, las flores son blancas y nacen de las axilas de las hojas superiores para formar ramilletes terminales con las flores echadas todas a un lado, las flores son muy pequeñas de 3,5 a 8 mm, se encuentran divididas en 5 dientes puntiagudos con 15 nervios muy realzados y 5 dientes triangulares de 0,5 mm.</p> <p>El hígado El hígado es el órgano mas voluminoso del cuerpo humano de color pardo rojizo se localiza en la parte posterior de la cavidad abdominal ubicado hacia el lado derecho, entre el diafragma, el estomago y el intestino, tiene un peso aproximado de 1.5 Kg.</p> <p>Pruebas de funciones hepáticas Cuando existe daño hepatocelular, se libera enzimas intracelulares hacia la corriente sanguínea, lo que facilita la detección de enzimas de origen hepático en suero. Un incremento significativo de la actividad enzimática de transaminasas se observa en las alteraciones de células hepáticas, las enzimas que se pueden detectar son las siguientes TGO y TGP.</p>	<p>Los flavonoides aislados de las hojas de <i>Satureja brevicalyx</i> Epl. "wayra muña" presenta actividad hepatoprotectora en ratas albinas.</p>	<p>Variable Indicador: Flavonoides aislados de las hojas de <i>Satureja brevicalyx</i> Epl. "wayra muña".</p> <p>Indicadores: Concentraciones de 25mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg.</p> <p>Variable Dependiente: Actividad Hepatoprotectora.</p> <p>Indicadores: Niveles séricos de transaminasas GPT y GOT. Daño hepático por biopsia</p>	<p>Tipo de investigación: Experimental</p> <p>Población: Flavonoides presentes en las hojas de <i>Satureja brevicalyx</i> Epl "wayra muña" que crece en el distrito de Quinua a una altitud de 3750 msnm</p> <p>Muestra: 9 gramos de flavonoides aislados de 400 gramos de hojas secas de <i>Satureja brevicalyx</i> Epl "wayra muña"</p> <p>Lugar de ejecución: El presente trabajo de investigación se realizó en los Laboratorios de Farmacognosia y Bioquímica de la escuela de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de enero a setiembre del 2010.</p> <p>Animales de experimentación 24 ratas albinas machos de la cepa Holtzman de pesos comprendidos entre 180 a 200 gramos, de 3 meses de edad, procedentes de la Universidad Agraria la Molina de la ciudad de Lima.</p> <p>Los flavonoides : Se aislara mediante la técnica descrita por Aguilar(2005)</p> <p>La actividad hepatoprotectora: Se demostró por la medición de transaminasas TGP y TGO serica (Wiener lab.), en lesión hepática inducido por CCl4 y biopsia hepática (Mendoza, 2007)</p>

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D. Nº 168 – 2011 - FCB – D

Bach: YULY SOLEDAD PARIONA PALOMINO

En la ciudad de Ayacucho siendo las cuatro de la tarde del día viernes tres de Junio del dos mil once en el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas bajo la presidencia del decano de la Facultad de Ciencias Biológicas Maestro Elmer Avalos Pérez y la asistencia de los miembros: Magister José Manuel Diez Macavilca; Magister Marco Aronés Jara; Magister Enrique Javier Aguilar Felices (Asesor) y Magister Brita Roberta Anaya González (Cuarto Jurado), actuando como secretaria docente Magister Maricela López Sierralta, para recepcionar la tesis *Actividad Hepatoprotectora de los flavonoides aislados de las hojas de *Satureja brevicalyx* "wayra muña" en ratas. Ayacucho 2011* presentado por la bachiller Yuly Soledad Pariona Palomino quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutica.

El decano inicia el acto de sustentación dando indicaciones sobre aspectos relacionados a la sustentación tales como el tiempo de sustentación en un tiempo máximo de cuarenta y cinco minutos, indicando además que las diapositivas no deben ceñirse a una mera lectura sino como una ayuda audiovisual; luego solicita a la secretaria docente que luego de la revisión de documentos en mesa, dé lectura a la Resolución Decanal Nº 168–2011- FCD.

La sustentante inicia la exposición de su trabajo de investigación haciendo uso de equipo multimedia para la proyección de sus diapositivas en el tiempo en el tiempo correspondiente de cuarenta minutos.

Luego de la exposición el decano inicia la segunda parte del acto de sustentación en la cual los miembros del jurado calificador realizan las observaciones y preguntas que crean conveniente para realizar la evaluación correspondiente como sigue:

JURADO CALIFICADOR	EXPOSICION	RESPUESTA A PREGUNTAS	PROMEDIO
José Diez Macavilca	17	17	17
Enrique Aguilar Felices	17	17	17