

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS:

**Funcionalidad hepática por efecto de los compuestos fenólicos de
Jatropha macrantha M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con
inducción de hiperlipidemia. Ayacucho - 2023**

Para optar el título profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

Bach. Liz Rocio CARRASCO MORALES

ASESOR:

Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO

AYACUCHO - PERÚ

2024

A mis padres Justina y Ernesto.
A mi pequeña Alessia Domenica,
motivo para nunca rendirme.

AGRADECIMIENTOS

A la célebre y *Alma mater*, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga por ofrecerme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente; de igual modo a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, incluyendo a sus maestros por sus sabias lecciones que aportaron en todo mi aprendizaje universitario.

A mi mentor académico, Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo, por su orientación certera, la transmisión de conocimientos, el bagaje científico y su paciencia y el invalorable apoyo en la culminación de este trabajo.

A todas las personas que de manera desinteresada contribuyeron al logro de mis metas.

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg	5
2.2.1. Clasificación taxonómica	5
2.2.2. Descripción botánica	6
2.2.3. Hábitat y distribución	7
2.2.4. Usos en medicina tradicional	7
2.3. Compuestos fenólicos de fuentes naturales	7
2.3.1. Ácidos fenólicos	8
2.3.2. Flavonoides	8
2.3.3. Taninos	8
2.3.4. Estilbenos	9
2.4. Bioactividad de compuestos fenólicos	10
2.5 Hígado	10
2.5.1. Función y metabolismo hepático	10
2.5.2. Características de las hepatopatías	12
2.6. Disfunción hepática	13
2.7. Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)	14
2.8. Colestasis	15
2.9. Pruebas de función hepática	15
2.10. Transaminasas	16
2.11. Bilirrubina	17
2.12. Tratamiento farmacológico	18
2.12.1. Atorvastatina	18
2.12.2. Gemfibrozilo	19
III. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Ubicación	21
3.2. Muestra vegetal	21
3.3. Metodología y recolección de datos	21
3.3.1. Preparación del extracto	21
3.3.2. Extracción de compuestos fenólicos	22
3.3.3. Evaluación de la funcionalidad hepática	22
3.4. Nivel de investigación	23
3.5. Análisis de datos	24
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	35
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Clasificación sistemática de <i>Jatropha macrantha</i> Müll Arg.	6
Tabla 2. Origen etiológico de la enfermedad hepática crónica.	13
Tabla 3. Pruebas comunes de función hepática.	16
Tabla 4. Hepatograma o perfil hepático: Valores Normales.	16
Tabla 5. Parámetros Bioquímicos de animales del bioterio (rata wistar): Valores Normales.	16
Tabla 6. Diseño experimental para evaluar el efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. sobre la función hepática en ratas con hiperlipidemia inducida.	23

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg.	6
Figura 2. Clasificación de los compuestos fenólicos.	7
Figura 3. Estructura química de dos ácidos fenólicos básicos.	8
Figura 4. Estructura química básica de los flavonoides.	8
Figura 5. Estructura química de un galotanino.	9
Figura 6. Estructura química del estilbeno.	9
Figura 7. Aplicaciones Industriales.	10
Figura 8. Patogenia de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).	15
Figura 9. Estructura química de la atorvastatina.	19
Figura 10. Estructura química del gemfibrozilo.	20
Figura 11. Variación de niveles séricos de colesterol total por efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.	26
Figura 12. Variación de niveles séricos de triglicéridos por efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.	27
Figura 13. Variación de niveles transaminasas TGO por efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.	28
Figura 14. Variación de niveles transaminasas TGP por efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.	29
Figura 15. Niveles de fosfatasa alcalina por efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.	30
Figura 16. Niveles de bilirrubina sérica total por efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg.	

	“huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.	31
Figura 17	Niveles de bilirrubina directa por efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.	32
Figura 18	Niveles de bilirrubina indirecta por efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.	33

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1 Constancia de identificación botánica.	52
Anexo 2 Flujograma para la obtención de compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg.	53
Anexo 3 Flujograma del diseño experimental farmacológico para determinar la funcionalidad hepática.	54
Anexo 4 Identificación preliminar de compuestos fenólicos.	55
Anexo 5 Acondicionamiento y distribución de los animales.	56
Anexo 6 Procedimiento de evaluación de los marcadores hepáticos y reporte del análisis del perfil lipídico.	57
Anexo 7 Repositorio del perfil lipídico.	58
Anexo 8 Reporte del perfil hepático.	59
Anexo 9 Test de normalidad.	60
Anexo 10 Análisis de varianza.	61
Anexo 11 Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de colesterol total.	62
Anexo 12 Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de trigliceridos.	63
Anexo 13 Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de TGO.	64
Anexo 14 Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de TGP.	65
Anexo 15 Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de fosfatasa alcalina.	66
Anexo 16 Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de bilirrubina total.	67
Anexo 17 Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de bilirrubina directa.	68
Anexo 18 Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de bilirrubina indirecta.	69
Anexo 19 Matriz de consistencia.	70

RESUMEN

La fisiología hepática es sumamente amplia, compleja y vital. El desequilibrio entre la ingesta de calorías y el consumo energético podría afectar la homeostasis metabólica a nivel hepático. El propósito de este estudio fue analizar el impacto de los compuestos fenólicos (CF) de *Jatropha macrantha* M. Arg. sobre la función hepática en ratas con hiperlipidemia inducida. 35 ratas Holtzman de ambos sexos (200 ± 25 g) fueron distribuidas en 7 grupos, representados de la siguiente manera: I, solución salina; II, dieta alta en grasas (DAG); III, DAG + CF 25 mg/kg; IV, DAG + CF 50 mg/kg; V, DAG + CF 100 mg/kg; VI, DAG + atorvastatina y VII, DAG + gemfibrozilo. La actividad de transaminasas glutámico oxalacética (TGO), pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FA) y concentraciones séricas de bilirrubina total (BT), directa (BD), indirecta (BI), colesterol total (CT) y triglicéridos (TG), se incrementaron de manera significativa ($p = 0,001$) en el grupo II, comparado con el grupo I. Se observó un efecto dosis dependiente, donde los compuestos fenólicos en dosis de 100 mg/kg redujeron de manera significativa ($p = 0,001$) la actividad de TGO ($101,40 \text{ UI/L} \pm 8,05$), TGP ($69,20 \text{ UI/L} \pm 11,26$), FA ($145,80 \text{ UI/L} \pm 6,14$) y las concentraciones séricas de BT ($0,87 \text{ mg/dL} \pm 0,11$), BD ($0,38 \text{ mg/dL} \pm 0,08$), BI ($0,49 \text{ mg/kg} \pm 0,08$), CT ($73,48 \text{ mg/dL} \pm 1,9$) y TG ($3,84 \text{ mg/dL} \pm 1,05$), respecto al grupo II, con hiperlipidemia. Se concluye que los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” tienen un efecto sobre la funcionalidad hepática en ratas sometidas a una dieta hiperlipemiente al mejorar significativamente el perfil hepático.

Palabras clave: *Jatropha macrantha* M. Arg., compuestos fenólicos, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol total, triglicéridos, hiperlipidemia.

I. INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano vital que regula y mantiene la homeostasis metabólica, además de poseer una gran capacidad regenerativa. Sus funciones son extensas y variadas, abarcando procesos como la absorción, síntesis, almacenamiento y redistribución de nutrientes; además, actúa como el principal órgano encargado de metabolizar y detoxificar los compuestos xenobióticos, destacándose por su notable capacidad regenerativa frente a daños.¹ Sin embargo, este papel fisiológico puede verse afectado por múltiples trastornos que involucran daño hepático, desde alteraciones metabólicas intrínsecas hasta exposición a xenobióticos.

El desequilibrio entre la ingesta de calorías y el consumo energético genera acumulación de grasa corporal, un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas crónicas, especialmente cuando se consumen dietas ricas en grasas², que muchas veces cursan con disfunción hepática. La enfermedad hepática crónica es una de las causas frecuentes de muerte, especialmente en el mundo en desarrollo.³ Aunque ciertos países han logrado reducir de manera significativa la mortalidad todavía enfrentan índices persistentemente elevadas de mortalidad por enfermedades hepáticas insistentemente elevadas.⁴ En la actualidad, este es un desafío significativo que tanto el personal profesional de la salud como el sistema sanitario de nuestro estado debe abordar. La exposición de los individuos a fármacos como antibióticos, antiinflamatorios, quimioterápicos, entre otros, así como el consumo excesivo de alcohol y otras sustancias químicas, es progresivo. Asimismo, los productos naturales de origen vegetal se perfilan como una gran alternativa para el tratamiento de los trastornos hepáticos. Dada esta situación, los productos naturales que durante mucho tiempo se emplearon en el tratamiento de enfermedades hepáticas, están ganando popularidad y su aplicación se ha expandido notablemente hasta el punto que han desarrollado preparados basados

en productos naturales con disponibilidad en el mercado. De hecho, los extractos de innumerables especies vegetales han mostrado buenas propiedades hepatoprotectoras, lo que justifica el fraccionamiento y aislamiento adicional de sus compuestos fenólicos a partir de diferentes partes de la planta.⁵

Jatropha macrantha M. Arg. “huanarpo macho”, es una planta originaria del Perú que fue conocida por nuestros ancestros que es utilizado tradicionalmente por la población como una bebida afrodisiaca, también existen estudios realizados donde aportan beneficio de la salud como es el efecto broncodilatador, vasodilatador, cicatrizante, antitusígeno, entre otros.

Esta planta también tiene un perfil fitoquímico donde los compuestos fenólicos presentes revisten importancia significativa para enfrentar problemas de salud, principalmente frente a enfermedades que involucren daño hepático, respaldado además por el uso creciente de las fuentes naturales por su capacidad para tratar la causa raíz de la enfermedad.⁶

Motivo por el cual se propuso la evaluación de funcionalidad hepática por efecto de los compuestos fenólicos en ratas con inducción de hiperlipidemia.

De acuerdo a todo lo referente, se formularon los siguientes objetivos:

Objetivo general

Evaluar el efecto de los compuestos fenólicos presentes en las hojas y tallos de *Jatropha macrantha* M. Arg. sobre la función hepática en ratas con hiperlipidemia inducida.

Objetivos específicos

- Determinar la variación de los valores de fosfatasa alcalina en ratas con hiperlipidemia inducidas tras la administración de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg.
- Determinar la variación de los valores de TGO y TGP en ratas con hiperlipidemia inducida tras la administración de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg.
- Determinar las variaciones de los valores de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta en ratas con hiperlipidemia inducida tras la administración de compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Amirabagya *et al.*⁶, determinaron el efecto del extracto de las semillas de *Jatropha curcas* L. sobre la actividad de aspartato amino transferasa/alanina amino transferasa (AST/ALT) y el espesor de la vena central en el hígado en ratas macho cepa Sprague Dawley. Las ratas recibieron extracto de semilla en dosis de 0,5, 25, 50 y 250 mg/kg de peso corporal durante 28 días. El extracto incrementó la actividad ALT (1,207; 1,62; 1,548 UI/L/mg tejido $\times 10^{-3}$); y la actividad AST (0,769; 0,974; 1,449; 1,185 UI/L/ mg tejido $\times 10^{-3}$), en comparación con el grupo control. El espesor de la vena central aumentó con dosis de 25 y 50 mg/kg (6,17 y 4,9 μm). El estudio concluyó que el extracto de semilla de *Jatropha curcas* L. aumenta la actividad de AST/ALT y el espesor de la vena central del hígado.

Oladele *et al.*⁷, analizaron el efecto del extracto metanólico de las hojas de *Jatropha tanjorensis* referido a la disfunción renal y hepática inducida por benzoato de sodio en ratas. El tratamiento con el inductor causó una alteración significativa ($p = 0,001$) en los marcadores de daño hepático (aspartato y alanina transaminasas, fosfatasas ácidas y alcalinas), albúmina sérica, globulina y niveles de proteína total, así como de la arquitectura celular. La alteración de dichos marcadores fue revertida significativamente ($p = 0,001$) en los grupos tratados con los extractos a dosis de 200 y 500 mg/kg de una manera dependiente de la dosis. El estudio concluye que el extracto de las hojas de *J. tanjorensis* ejerce un efecto protector contra la intoxicación por benzoato de sodio.

Iqbal *et al.*⁸, desarrollaron un estudio con el objetivo de explorar los usos medicinales de *Jatropha mollissima* en los trastornos hepáticos. Se indujo hepatotoxicidad en ratas albinas Wistar de 220 a 270 g de peso corporal mediante la inyección de valproato de sodio a razón de 500 mg/kg una vez al día durante catorce días, y extracto hidroalcohólico en dosis de 200 y 400 mg/kg durante tres semanas. La coadministración de valproato y extracto en dosis de 400 mg/kg dio

lugar a una disminución de la actividad de fosfatasa alcalina y aspartato aminotransferasa, así como una reducción significativa de la bilirrubina sérica directa y la bilirrubina total. El estudio concluyó que el extracto ejerce efectos hepatoprotectores extraordinariamente elevados.

Ebe *et al.*⁹, se estudió la actividad del extracto de hojas de *Jatropha tanjorensis* sobre enzimas hepáticas específicas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina) en ratas Wistar macho. El grupo control recibió agua y alimento normal; los demás grupos, además de agua, alimento normal, extracto de hojas en dosis de 100, 250 y 500 mg/kg durante 14 días. El extracto mostró una disminución notable en las tres enzimas hepáticas séricas investigadas, AST: $355,40 \pm 2,18$, $319,28 \pm 2,18$, $255,14 \pm 2,66$, ALT: $132,51 \pm 1,29$, $138,44 \pm 1,38$, $149,93 \pm 1,95$, ALP: $116,32 \pm 0,57$, $113,58 \pm 1,77$, $104,81 \pm 0,29$, en comparación con el grupo control $410,24 \pm 2,13$, $159,22 \pm 0,85$ y $120,84 \pm 1,45$, respectivamente. Se concluyó que las hojas de *Jatropha tanjorensis* exhiben propiedades hepatoprotectoras que podrían ayudar en la prevención del daño hepático.

Ezeonu *et al.*¹⁰, evaluaron el efecto antioxidante de la fracción rica en flavonoides del extracto metanólico de las hojas de *Jatropha tanjorensis* (FRJT) contra la hepatotoxicidad inducida por CCl₄ en ratas. Los resultados obtenidos mostraron una reducción significativa ($p = 0,001$) en las actividades de las enzimas marcadoras hepáticas como ALT, AST y FA en los grupos pretratados en comparación con las ratas no tratadas. El ensayo de enzimas antioxidantes mostró que el extracto mejoró significativamente ($p = 0,001$) las actividades de superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa (SOD y GPx), mientras que la actividad de catalasa (CAT) no aumentó significativamente ($p = 0,001$) en comparación con los animales no tratados. El examen histológico del tejido hepático mostró una marcada reducción en la degeneración grasa en los grupos pretratados en contraste con el grupo no tratado. Los resultados de este estudio indican que FRJT exhibió distintos niveles de protección contra el estrés oxidativo inducido por CCl₄ en modelos de ratas. Estos descubrimientos también indican que la fracción rica en flavonoides contiene antioxidantes, que eliminan los radicales libres en el sistema y respaldan su uso en el tratamiento de enfermedades resultantes del daño oxidativo.

Jain *et al.*¹¹, se evaluó la actividad antioxidante y hepatoprotectora del extracto etanólico de hojas de *Jatropha gossypifolia* en ratas Wistar. Estos roedores fueron

pretratados con 500 mg/kg (po) del extracto durante 7 días y luego se indujo toxicidad con una única inyección intraperitoneal de CCl₄. El pretratamiento mejoró significativamente los niveles de peroxidación lipídica de glutatión (oxidado), SOD, catalasa y peroxidasa en comparación con el grupo de control. Liv 52 se utilizó como referencia estándar y mostró una actividad hepatoprotectora significativa contra la hepatotoxicidad inducida por CCl₄ en ratas. Las observaciones bioquímicas se complementaron con un examen histopatológico de hígado. También evaluaron las actividades antioxidantes *in vivo*. El estudio concluye que el extracto etanólico de *Jatropha gossypifolia* posee actividad hepatoprotectora y antioxidante *in vivo* y puede emplearse para proteger los tejidos del daño oxidativo y el estrés.

Okechukwu *et al.*¹², se evaluó la actividad hepatoprotectora del extracto etanólico de hojas de *Jatropha curcas*. Se emplearon ratas albinas Wistar a las que se indujo hepatotoxicidad mediante la administración de cloroformo. Los extractos se administraron vía oral durante 14 días. Se valoraron los parámetros bioquímicos: alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP). El extracto etanólico mostró una disminución significativa ($p = 0,001$) en los niveles elevados de ALT, FA y AST comparado con el control negativo. El estudio concluye que los resultados sugieren que las hojas de *Jatropha curcas* podrían servir como una fuente prometedora de fármacos para el tratamiento de las complicaciones del estrés oxidativo relacionadas con el hígado. Dangambo *et al.*¹³, se estudió el efecto del extracto acuoso de hojas de *Jatropha curcas* sobre la hepatotoxicidad inducida por CCl₄ en ratas albinas. Los niveles séricos ALT, AST y FA y bilirrubina aumentaron significativamente ($p = 0,001$) en el grupo no tratado en comparación con el grupo control normal. Después del tratamiento con el extracto en dosis de 10 y 1000 mg/kg por vía oral, una vez al día, durante 4 semanas, se observó un efecto hepatocurativo significativo, evidente por la disminución del nivel total de enzimas marcadoras hepáticas en suero. Este hallazgo sugirió que *Jatropha curcas* posee un efecto hepatocurativo para contrarrestar el daño hepático inducido por CCl₄ en ratas, asociado con el contenido fitoquímico de la planta.

2.2. *Jatropha macrantha* M. Arg.

2.2.1. Clasificación taxonómica

El género *Jatropha* L. (del griego *latros*: medicinal y *trophe*: alimento) fue determinado por Linneo (1753-1754) incluyendo en él siete especies.¹⁴

Según Cronquist A. (1988) la clasificación sistemática (Anexo 1), es la que se presenta en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación sistemática de *Jatropha macrantha* M. Arg.

División:	Magnoliophyta
Clase :	Magnoliopsida
Subclase:	Rosidae
Orden:	Euphorbiales
Familia:	Euphorbiaceae
Género:	<i>Jatropha</i>
Especie:	<i>Jatropha macrantha</i> Müll Arg.
NV:	“huanarpo macho.”

Fuente: Constancia proporcionada por una bióloga especializada en taxonomía y sistemática de plantas.

2.2.2. Descripción botánica

Es una planta que crece hasta una altura de 150 a 200 cm (Figura 1). Los tallos son carnosos, extendidos y con presencia de peciolo caídos. La raíz tiene forma cónica, pivotante y presenta escasas raíces secundarias. Las hojas tienen un tono pardo y una textura pegajosa, con estípulas glanduliformes y yemas ligeramente pedunculadas. Las flores tienen brácteas minúsculas, foliáceas, ovaladas y lanceoladas de un largo estimado de 10 mm. Sus sépalos de las flores masculinas tienen una forma oblongo-ovalada, son agudos, dentados, glandulares y libres, con una longitud de 4 a 5 mm. Sus pétalos, miden alrededor de 2 mm de longitud, tienen una forma oblonga obtusa; el androceo presenta diez estambres monadelfos. La inflorescencia se presenta en capítulos de color escarlata.¹⁵



Figura 1. *Jatropha macrantha* M. Arg.¹⁶

2.2.3. Hábitat y distribución

Jatropha macrantha M. Arg. es una especie oriunda del Perú, se encuentra especialmente en valle fluvial del Marañón, en la región amazónica, y en Puno. También se la puede encontrar en las vertientes del lado occidental y valles interandinos, a lo largo de los territorios de las regiones de Ancash, Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Huánuco, La Libertad y Lima, con una altitud comprendida entre 1500 a 2500 msnm.^{15,17}

2.2.4. Usos en medicina tradicional

Los registros más antiguos dan cuenta de que *Jatropha macrantha* M. Arg. fue utilizada desde la época de los incas por sus propiedades afrodisiacas.¹⁸ Más recientemente, se ha usado en el tratamiento de la disfunción eréctil, trastornos del climaterio e infertilidad. Los tallos macerados se utilizan en el tratamiento de trastornos respiratorios como bronquitis, tos, asma y, como decocción, para tratar la diabetes.¹⁹ Las raíces molidas en infusión, sirven como depurativo de la sangre.²⁰

2.3. Compuestos fenólicos de fuentes naturales

Los compuestos fenólicos son un grupo de pequeñas moléculas que se caracterizan por tener en sus estructuras por lo menos una unidad de fenol, con uno o más grupos hidroxilo unidos. Se encuentran ampliamente repartidos en el reino plantae, donde se conocen más de 8000 compuestos, con diferentes estructuras químicas y actividades. Según sus estructuras químicas se pueden dividir en diferentes subgrupos.^{21,22}

Los compuestos fenólicos se clasifican en diferentes clases como se muestra en la Figura 2.

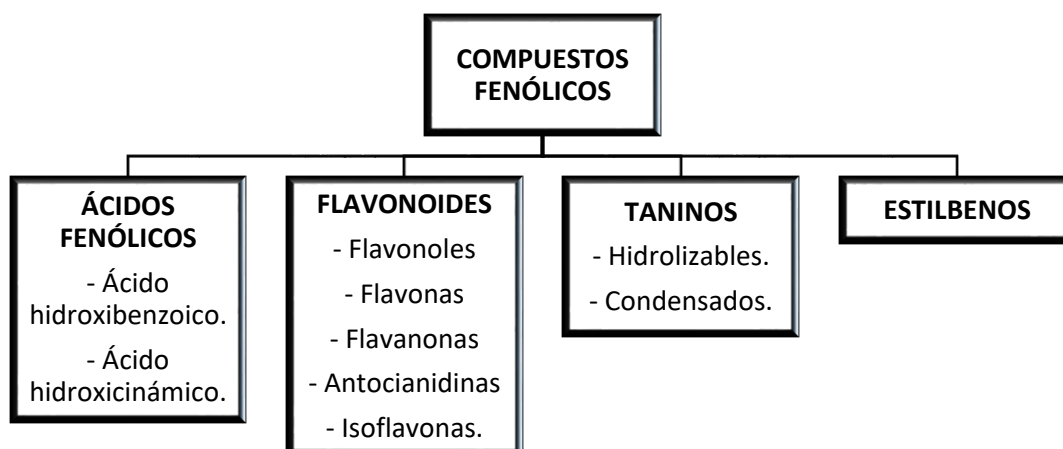


Figura 2. Clasificación de los compuestos fenólicos.²¹

2.3.1. Ácidos fenólicos

Los ácidos fenólicos son una de las principales clases de compuestos fenólicos dentro del reino vegetal y se presentan en forma de ésteres, glucósidos o amidas, pero rara vez en forma libre. Esta variación se debe al número y ubicación de los grupos hidroxilo en el anillo aromático. Los ácidos fenólicos derivan de dos estructuras originales: el ácido hidroxicinámico y ácido hidroxibenzoico (Figura 3). Los derivados del ácido hidroxicinámico incluyen los ácidos ferúlico, cafeico, *p*-cumárico y cinámico, mientras que los derivados del ácido hidroxibenzoico consisten en ácido gálico, vanílico, sirínico y protocatéquico.²³

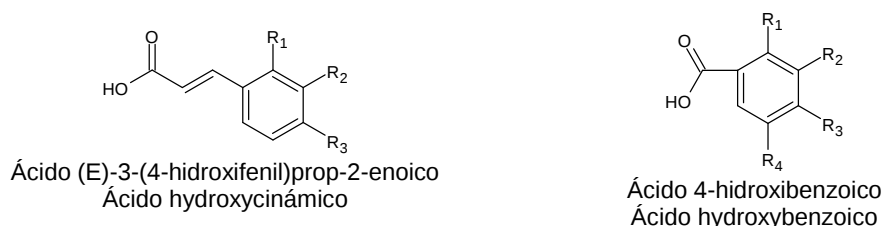


Figura 3. Estructura química de dos ácidos fenólicos básicos.²⁴

2.3.2. Flavonoides

Son compuestos fenólicos de mayor distribución y abundancia. Químicamente, poseen una estructura química que incluye quince átomos de carbono (C6-C3-C6), constituidos por dos anillos de benceno, conectados a través de un anillo de heterocíclico pirano.²⁴ Se han propuesto diferentes clasificaciones de flavonoides, pero normalmente se consideran seis familias: flavonoides (p. ej., kaempferol y quercetina), flavonas (apigenina, luteolina, etc.), flavanonas (hesperidina y naringenina), flavan-3-oles (catequina y epicatequina), antocianidinas (pelargonidina y cianidina) e isoflavonas (genisteína y daidzeína).²⁵

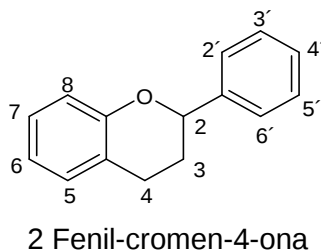
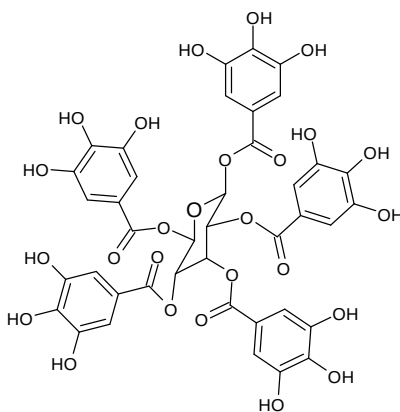


Figura 4. Estructura química básica del núcleo de los flavonoides.²⁴

2.3.3. Taninos

Son compuestos fenólicos resultado del metabolismo secundario de las plantas. Más específicamente, los taninos son ésteres de galoilo o proantocianidinas

oligoméricas y poliméricas. En términos generales, los taninos se clasifican en dos grupos principales, es decir, taninos condensados y taninos hidrolizables. Los taninos condensados se conforman de flavonoides (flavan 3-ol o flavan 3,4-diol) sin un núcleo de azúcar, sin embargo, los taninos hidrolizables son constituidos de ácidos elágico y gálico con un núcleo de azúcar principalmente glucosa.²⁶

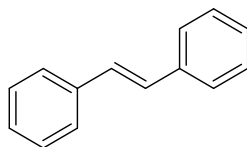


[(2S,3R,4S,5R,6R)-2,3,5-tris[(3,4,5-trihidroxibenzoy)oxi]-6-[(3,4,5-trihidroxibenzoy)oximetil]oxan-4-yl]3,4,5-trihidroxibenzoato

Figura 5. Estructura química de un galotanino.²⁴

2.3.4. Estilbenos.

Los estilbenos naturales son compuestos polihidroxifenólicos formados mediante la sustitución de hidrógenos en diferentes posiciones de los anillos de benceno por grupos hidroxilo con estilbeno como núcleo principal básico, que incluyen principalmente monómeros, polímeros y heterómeros de estilbeno. Se ha prestado mucha atención a los estilbenos como moléculas contenidas en alimentos funcionales y en medicina natural.²⁷



Trans-1,2-difeniletileno

Figura 6. Estructura química del estilbeno.²⁴

2.4. Bioactividad de compuestos fenólicos:

Los compuestos fenólicos son moléculas bioactivas naturales que se encuentran principalmente en los tejidos vegetales y que han mostrado interesantes bioactividades, como antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias y antiproliferativas, entre otras, lo que ha generado un gran interés en su uso por parte de varias industrias. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de estudios científicos sobre este tema, aún quedan algunos problemas por estudiar y resolver, como la comprensión de las principales acciones de estos compuestos en los organismos. A pesar de su notable potencial en la industria, los compuestos fenólicos todavía presentan ciertos desafíos que requieren el desarrollo de estrategias para mejorar la biodisponibilidad, así como tecnologías sostenibles para su extracción y refinamiento, y métodos que aseguren su estabilidad con el fin de aumentar el rango de aplicaciones.²⁴

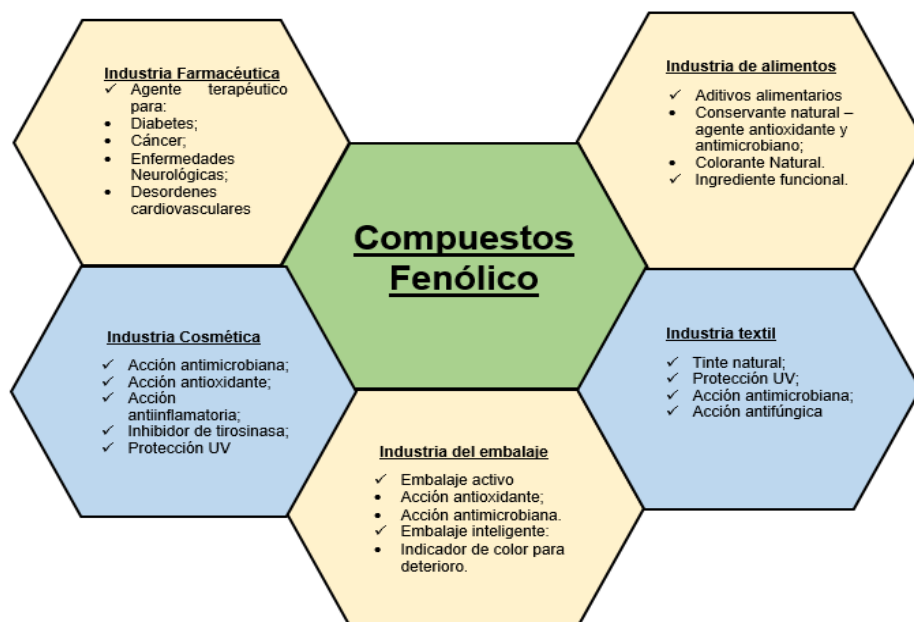


Figura 7. Aplicaciones Industriales.²⁴

2.5 Hígado

2.5.1. Función y metabolismo hepático

Este es un órgano de gran volumen que representa el 2% del peso corporal, que normalmente de un adulto pesa 1,400-1,600 g. Su unidad funcional es el lobulillo hepático, con una estructura cilíndrica, con un total de entre 50 000 y 100 000 lobulillos, relativamente.

Normalmente, el hígado desempeña varias funciones, tales como la síntesis de bilis, el almacenamiento del glucógeno, el hierro, el cobre, la vitamina A, la

vitamina D y unas cuantas vitaminas del complejo B. Además, sintetiza proteínas esenciales ya sea la albumina, entre otras importantes para la coagulación sanguínea, como viene a ser la heparina, que actúa como anticoagulante.²⁸ El hígado es encargado de:

- La producción de bilis, que oscila entre 600 y 1200 mL al día, incluye componentes como los ácidos biliares, el glucuronato de bilirrubina, los fosfolípidos, la lecitina, los electrolitos (Na^+ y HCO_3^-), colesterol e IgA, esencialmente.
- La desasimilación de hormonas implica que las células hepáticas endocitan y descompongan ciertas hormonas, las cuales se transportan enteros a los canalículos biliares para luego ser conducidos hasta llegar al lumen del tracto digestivo y donde serán finalmente degradadas.
- Eliminación de las toxinas y los medicamentos. Este órgano metaboliza una amplia variedad fármacos y genera bilirrubina como producto derivado del catabolismo de la hemoglobina. Las oxidasas de función mixta, presentes en el retículo endoplasmático liso de las células hepáticas, donde metilan, combinan u oxidan varios medicamentos y toxinas para inactivarlos.
- Este órgano actúa como el primordial reservorio de la vitamina A, además de almacenar proporciones menores, las vitaminas B12 y D, permitiendo tolerar su deficiencia durante un período de 12 y 4 meses, de forma respectiva.
- El metabolismo de carbohidratos en el hígado implica que las células hepáticas, al ser permeables a la glucosa, no la almacenan directamente, sino que la convierten en glucógeno para su almacenamiento, lo que es un mecanismo clave de regulación metabólica. Cuando los niveles de glucosa en sangre caen por debajo del rango normal (hipoglucemia), los hepatocitos hidrolizan el glucógeno (glucogenólisis) para liberar glucosa. Además, los hepatocitos llevan a cabo la gluconeogénesis, un proceso mediante el cual sintetizan glucosa a partir de aminoácidos.
- También posee la aptitud de desgastar aminoácidos, en la que los de tipo glucogénico son convertidos en piruvato o son mediadores del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Por otro lado, los aminoácidos cetogénicos se transforman en cuerpos cetónicos. El exceso de nitrógeno derivado de aminoácidos es procesado en el hígado mediante el ciclo de la urea. Además, los hepatocitos convierten el amoníaco, producto del metabolismo bacteriano en el intestino, transformándolo en úrea y es evacuado por la orina.

- El hígado utiliza los ácidos grasos libres para producir triacigliceroles, que constituyen una forma de provisión de energía almacenada en el tejido adiposo. Cuando los quilomicrones, que transportan fosfolípidos, colesterol y cuerpos cetónicos, abordan al hígado, los hepatocitos los descomponen en glicerol y ácidos grasos, que son utilizados para la síntesis de fosfolípidos y colesterol y las lipoproteínas de muy baja densidad, estas también generadas en este órgano. Además, el proceso de detoxificación sirve como un mecanismo de defensa contra las sustancias tóxicas que se absorben en el tracto gastrointestinal, siendo una de las tareas metabólicas más relevantes del hígado. Estas sustancias son absorbidas, llegan al hígado mediante la circulación portal y se modifican mediante el proceso conocido como “metabolismo de primer paso”, un proceso que disminuye las cantidades de sustancia que alcanza la circulación sistémica. Un ejemplo de este proceso es la fagocitosis de bacterias por las células de Kupffer en el hígado, de este modo se evita que accedan a la circulación cuando estas son consumidas en el colon. De manera similar mediante los procesos químicos, las toxinas endógenas y exógenas son alteradas por enzimas hepáticas para volverlas más hidrosolubles, lo cual hace más fácil su evacuación ya sea por la bilis o mediante la orina. Asimismo, en el hígado se da lugar el metabolismo de fase I, un conjunto de reacciones químicas catalizadas por la estirpe de enzimas del citocromo P-450. Luego, se llevan otras reacciones de fase II, donde, a distinción de la fase inicial, las sustancias se unen con ácido glucurónico, sulfato, aminoácidos o glutatión.^{28,29}

2.5.2. Características de las hepatopatías

El hígado puede experimentar diversas agresiones, incluyendo metabólicas, tóxicas, microbianas, circulatorias y neoplásicas. Entre los primordiales males hepáticos primarios se encuentran las hepatitis víricas, la esteatosis no alcohólica, la hepatopatía alcohólica y el carcinoma hepatocelular. Además, existen lesiones hepáticas secundarias a enfermedades comunes, que pueden ser la insuficiencia cardíaca, el cáncer metastásico y las infecciones extrahepáticas. Aunque el hígado tiene una gran reserva funcional que puede ocultar los efectos clínicos de lesiones leves, a medida que la enfermedad progresa o el flujo biliar se altera, las consecuencias de un trastorno hepático pueden poner en riesgo rápidamente la vida.

A excepción de la insuficiencia hepática aguda, las hepatopatías suelen desarrollarse de manera insidiosa, con la detección médica y los síntomas de descompensación hepática apareciendo en semanas, meses o incluso año posterior del inicio de la lesión. Además, las lesiones hepáticas pueden ocurrir y sanar sin ser detectadas clínicamente.²⁸

2.6 Disfunción hepática

El hígado puede verse afectado por diversas agresiones, incluyendo metabólicas, tóxicas, microbianas, circulatorias y neoplásicas. Los hepatocitos pueden experimentar cambios degenerativos, como la acumulación de grasa (esteatosis) y bilirrubina (colestasis), que, aunque potencialmente reversibles, indican daño celular. Cuando el daño es irreversible, los hepatocitos pueden morir por dos mecanismos principales: necrosis o apoptosis.²⁸

La enfermedad hepática crónica (EHC) es una condición caracterizada por un desgaste paulatino de la tarea hepática debido a un curso incesante de hinchazón, destrozo y regeneración del parénquima hepático. Este proceso lleva al avance de fibrosis y, eventualmente, cirrosis.²⁹ Las etiologías más comunes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Origen etiológico de la enfermedad hepática crónica.³

Enfermedad hepática alcohólica	Enfermedades que incluyen el hígado graso alcohólico con o sin hepatitis, la hepatitis alcohólica (reversible debido a la ingestión aguda) y la cirrosis (irreversible). El trastorno grave por consumo de alcohol suele provocar enfermedad hepática crónica, siendo la más frecuente de EC.
Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA/ EHNA)	EHGNA se asocia con el síndrome metabólico que algunos pacientes desarrollan esteatohepatitis no alcohólica, que conduce a fibrosis del hígado.
Hepatitis viral crónica	La hepatitis B, C y D son las causas más comunes EHC en el este de Asia y el África subsahariana. Existen diferentes genotipos del virus de la hepatitis C, con prevalencias diferentes en todo el mundo. La hepatitis C crónica, si no se trata, puede provocar carcinoma hepatocelular.
Causas genéticas	• Deficiencia de alfa-1 antitripsina, causa genética más común de EHC entre los niños. • Hemocromatosis hereditaria: Trastorno donde se observa un aumento patológico del hierro corporal total (como ferritina y hemosiderina), generando radicales libres que, a su vez, provocan fibrosis. • Enfermedad de Wilson: trastorno autosómico recesivo que conduce a la acumulación de cobre

Causas autoinmunes	La hepatitis autoinmune es rara. Se produce la destrucción del parénquima hepático por autoanticuerpos. • Cirrosis biliar primaria: enfermedad autoinmune y progresiva del hígado, con destrucción de los canales biliares intrahepáticos e inflamación y cicatrización portal. • Colangitis esclerosante primaria: Caracterizada por una disminución del tamaño de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos debido a inflamación y fibrosis. • Hepatitis autoinmune: Tipo de hepatitis inflamatoria crónica que se caracteriza por niveles elevados de autoanticuerpos, como anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra el músculo liso e hipergammaglobulinemia.
Otras causas.	Medicamentos: amiodarona, isoniazida, metotrexato, fenitoína, nitrofurantoína. Causa vascular. Síndrome de Budd-Chiari. Origen idiopático/criptogénico, alrededor del 15 %

De otro lado, un grupo significativo de hepatopatías está relacionado con trastornos del metabolismo, los cuales pueden ser tanto adquiridos como hereditarios. La enfermedad del hígado graso no alcohólico y la colestasis hepática son dos ejemplos representativos.

2.7. Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).

Este trastorno se caracteriza por un depósito irregular de triglicéridos en los hepatocitos, y es conocido hoy en día como la enfermedad hepática crónica más prevalente en muchas partes del mundo, llegando incluso a ocupar el primer lugar en las naciones del occidente.² La esteatosis hepática, al igual que la obesidad en general, resulta de una ingesta excesiva de alimentos ricos en calorías, falta de ejercicio y factores genéticos o epigenéticos. Los datos sugieren que las personas con este trastorno tienden a consumir más comida rápida y a realizar menos actividad física.²⁸ La esteatohepatitis no alcohólica es una manifestación del espectro de la esteatosis hepática metabólica, caracterizada por la presencia de acumulación de grasa en el hígado en enfermos con disfunción metabólica o inmunomediada. Esta condición está agremiado con la obesidad, el diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia y los males inmunomediadas.³⁰

La patogenia de la enfermedad hepática no alcohólica (EHNA) se comprende parcialmente y parece ser multifactorial. La hipótesis más comúnmente aprobada es la del doble impacto, que propone que la acumulación de ácidos grasos juega un papel crucial en dos fases distintas (Figura 7). El primer impacto implica resistencia a la insulina periférica, que resulta en la acumulación de grasa en el hígado. Para que esta acumulación de grasa evolucione de esteatosis a esteatohepatitis, se requiere un impacto adicional, donde la acumulación de grasas provoca estrés oxidativo, inflamación, necrosis y fibrosis.³¹

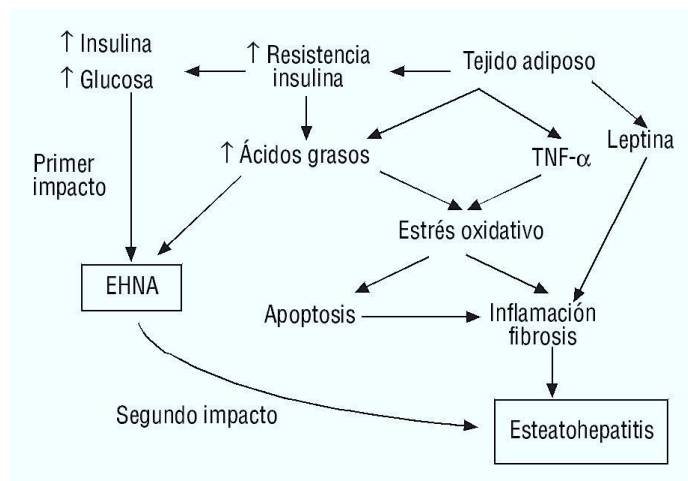


Figura 8. La Patogenia de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).³¹

2.8. Colestasis

La colestasis se define como una obstrucción o disminución del flujo biliar que obstruye el paso total o parcial para que la bilis llegue al duodeno. Médicamente, la colestasis se manifiesta con ictericia, coluria, acolia y, en algunos casos, prurito intenso. Se clasifica según la localización en colestasis intrahepáticas, cuando el obstáculo está dentro del parénquima hepático, y colestasis extrahepáticas, cuando el impedimento ocurre en las vías biliares fuera del hígado. Además, las colestasis pueden ser agudas o crónicas según su duración, y algunas presentan secciones de colestasis de duración cambiante, conocidas como colestasis recurrentes.³²

Las colestasis intrahepáticas pueden originarse por diversas causas que, aunque presentan diferentes sustratos morfológicos, comparten la característica común de reducir el flujo biliar. Estas pueden ser de naturaleza aguda, dado en el caso de una hepatitis vírica aguda o una tóxica inducida por medicamentos. Las colestasis intrahepáticas crónicas incluyen afecciones como la cirrosis biliar primaria, claro ejemplo típico de colestasis crónica, la colangitis esclerosante primaria, la enfermedad del injerto contra el huésped, la ductopenia idiopática del adulto, la sarcoidosis y algunas neoplasias tal como el colangiocarcinoma.³¹

2.9. Pruebas de función hepática.

El mal hepático sólo puede reconocerse mediante pruebas que detecten lesiones. Más comúnmente, esto se logra midiendo las actividades plasmáticas de las enzimas que se encuentran dentro de las células del hígado, que se liberan en patrones específicos con diferentes formas de lesión.³³

Tabla 3. Pruebas comunes de función hepática.³⁴

ALT/TGO	Daño hepatocelular.
AST/TGP	Daño hepatocelular.
Bilirrubina	Colestasis, defecto de conjugación, obstrucción biliar.
Fosfatasa alcalina	Colestasis, proceso infiltrativo, obstrucción biliar.
Albúmina	Síntesis.
Tiempo de protrombina	Síntesis.
Ácidos biliares	Colestasis, obstrucción biliar.
5'nucleotidasa	Colestasis, obstrucción biliar.
DHL	Daño hepatocelular, origen inespecífico.
GGT	Colestasis, obstrucción biliar.

Tabla 4. Hepatograma o perfil hepático: Valores Normales.³⁵

Parámetro	Valor Normal en adultos
Colesterol total	< 200 mg/dL
Triglicéridos	TG < 150 mg/dL en ayunas (TG < 175 mg/dL no en ayunas)
TGO/ALT (Alanino aminotransferasa)	Entre 30,0 y 65,0 U/L
TGP/AST (Asparto aminotransferasa)	Entre 15,0 y 37,0 U/L
Fosfatasa Alcalina	Entre 50,0 y 136,0 U/L
Bilirrubina Total	0,3 – 1,0 mg/dl
Bilirrubina Directa	0,1 – 0,3 mg/dl
Bilirrubina Indirecta	0,2 – 0,7 mg/dl

Tabla 5. Parámetros Bioquímicos de animales del bioterio (rata wistar): Valores Normales.³⁶

Parámetro	Valor Normal en ratas wistar
Colesterol total	65 - 85 mg/dL
Triglicéridos	89 – 110 mg/dL
TGO/ALT (Alanino aminotransferasa)	52 - 224 IU/L
Bilirrubina Total	0,0 – 0,64 mg/dl

2.10. Transaminasas.

Las reacciones de transaminación son fundamentales en el metabolismo de los aminoácidos. Estas reacciones, catalizadas por enzimas conocidas como aminotransferasas o transaminasas, transfieren los grupos α -amino de un α -aminoácido a un α -cetoácido. Dado que las reacciones de transaminación son fácilmente reversibles, ejercen un papel trascendental en la síntesis y degradación de los aminoácidos.³⁵ Las aminotransferasas, también conocidas como transaminasas, se incluyen en las pruebas biológicas de rutinas más solicitadas.³⁶ Las reacciones de aminotransferasa (o transaminasa) producen piruvato partiendo de alanina, oxaloacetato partiendo de aspartato, y α -cetoglutarato partiendo de glutamato.³⁷

El incremento de la concentración en suero de ALT es una medida sensible pero no específica de lesión hepatocelular, ya que el grado de elevación no puede determinar la causa exacta. Las causas más comunes son la lesión hepática inducida por el alcohol, el mal del hígado graso no alcohólico (EHGNA), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la hepatitis B o C crónica, la hepatitis autoinmune y el daño hepático inducida por medicamentos o suplementos a base de hierbas. Otras causas incluyen hemocromatosis, enfermedades vasculares, hepatitis viral aguda y trastornos genéticos que afectan el hígado.³³

2.11. Bilirrubina.

La bilirrubina es el producto final de la degradación del hemo. Diariamente se producen 0,2 a 0,3 g, que representa el 85 % y proviene principalmente del deterioro de eritrocitos senescentes dado por el sistema mononuclear fagocítico, especialmente en el bazo, el hígado y la médula ósea. El resto de la bilirrubina (aproximadamente el 15%) se origina del recambio del hemo o de las hemoproteínas, como el citocromo P-450, a nivel hepático y de la demolición apresurada de los antecesores de los eritrocitos en la médula ósea. Esta sustancia es un indicador de función hepática y se evalúa con otras pruebas bioquímicas (las transaminasas, la fosfatasa alcalina y la gama glutamil transferasa y otras), perteneciente a una batería básica de experimentos para evaluar la funcionalidad hepática global. Por lo general, se determina teniendo en cuenta la bilirrubina total como la fraccionada. La suma de la bilirrubina directa (conjugada) con la bilirrubina indirecta (no conjugada) viene a ser la bilirrubina total. Un incremento en los niveles de bilirrubina puede ser un indicador de disfunción o daño hepático,

aunque se necesita un análisis más completo para establecer un diagnóstico preciso.³⁸

2.12. Tratamiento Farmacológico

En pacientes con dislipidemia, ajustar el estilo de vida es esencial, pero a veces no es suficiente para lograr las metas de niveles lipídicos según el riesgo cardiovascular. Por ello, es necesario recurrir al tratamiento con medicamentos. En la práctica clínica, se utilizan principalmente varias clases de medicamentos para tratar la dislipidemia. Entre ellos se encuentran las estatinas, que bloquean la enzima 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, los fibratos, los medicamentos que previenen la absorción de colesterol, el ácido nicotínico y derivados de él, así como los suplementos de aceites de pescado.³⁹

2.12.1. Atorvastatina

a. Mecanismo de acción. La atorvastatina (Figura 9) actúa de manera prolongada y reversible sobre la enzima HMG-CoA reductasa, que es el paso clave en la síntesis de colesterol: $\text{HMG CoA} \rightarrow \text{ácido mevalónico} \rightarrow \text{colesterol}$, ocasionando como resultado en una reducción en la producción de colesterol en el hígado y un aumento en la producción de receptores de LDL, lo que favorece la eliminación de LDL-C del plasma. El primordial efecto bioquímico de la atorvastatina es la reducción de los grados plasmáticos del C-LDL. Así mismo, también produce una reducción moderada en los rangos de triglicéridos y un aumento en los rangos de C-HDL.^{39,40}

b. Farmacocinética. Las estatinas se consumen de manera rápida y alcanzan concentraciones plasmáticas alrededor de 4 horas después de la administración. En el hígado, donde ejercen su acción, sufren un extenso metabolismo presistémico mediante las vías del citocromo P450 y la glucuronidación.^{39,40} La atorvastatina y sus metabolitos se suprimen a través la bilis y se excretan en las heces.⁴⁰

c. Reacciones adversas. En términos generales, son bien aceptados; las secuelas adversas leves incluyen miositis reversible (poco frecuente), estreñimiento o diarreas, dolor abdominal y flatulencia, náuseas y dolor de cabeza, fatiga, insomnio y erupciones en la piel.^{39,40}

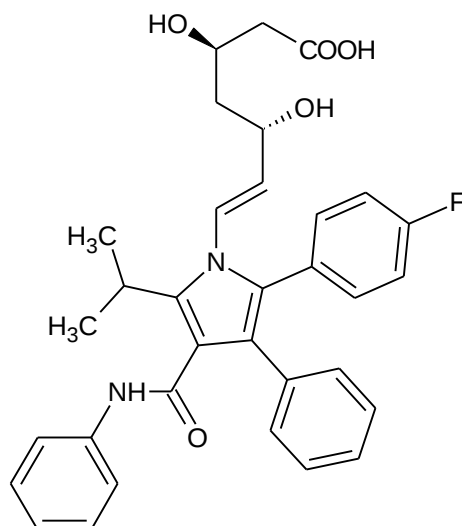


Figura 9. Estructura química de la atorvastatina.³²

Ácido(3"R",5"R")-7-[2-(4-fluorofenil)-3-fenil-4-(fenilcarbamoil) -5-propan-2-ilpirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico³³

2.12.2. Gemfibrozilo

a. Mecanismo de acción. El gemfibrozilo (Figura 10); este mecanismo de acción de los fibratos es complejo ya que actúa como un agonista de los receptores nucleares PPARα. En los hombres, los resultados primordiales incluyen el incremento de la transcripción de los genes responsables de la lipoproteína lipasa, la apoA1 y la apoA5,³⁸ los fibratos reaccionan mediante la disminución de la cantidad de triglicéridos en las VLDL y los quilomicrones. Esto se logra adicionando el aclaramiento hepático de las LDL, lo que favorece su percepción por el hígado. Como resultado, disminuyen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, LDL y VLDL.³⁹

b. Farmacocinética. Es eficazmente en los intestinos y se suma en gran medida a las proteínas plasmáticas. Muestra circulación enterohepática y traspasa con simplicidad la placenta. Su semivida plasmática es de 1,5 horas. Una porción del medicamento se metaboliza en el hígado a derivados hidroximetilo, carboxilo o quinol. Aproximadamente el 70% del medicamento se suprime a través de los riñones, en estado casi a su forma originaria.⁴⁰

c. Reacciones adversas. Las reacciones secundarias de los fibratos pueden incluir síntomas similares a la miositis (especialmente en casos de fallo renal), problemas digestivos, dermatitis, prurito, picazón y erupción cutánea, urticaria, cefalea, mareos y visión borrosa. Aunque rara, la rabdomiólisis puede ocurrir y ser grave.⁴⁰

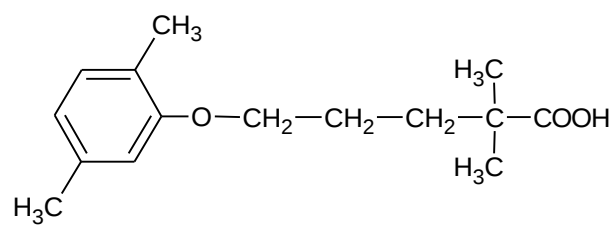


Figura 10. Estructura química del gemfibrozilo.³⁰

Ácido 5- (2,5-dimetilfenoxi) -2,2-dimetil-pentanoico.³⁴

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación.

Este trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Farmacología de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho.

3.2. Muestra vegetal.

Se utilizaron tres kilogramos de tallos y hojas de *Jatropha macrantha* M. Arg., recogido el mes de febrero de 2023, en el pueblo de San Sebastián de Sacraca, del distrito de Lampa, de la provincia de Páucar del Sara Sara, en la región de Ayacucho, situado a 2691 metros sobre el nivel del mar. Una muestra fue debidamente herborizada para su identificación botánica.

3.3. Metodología y recolección de datos.

3.3.1. Preparación del extracto.

3.3.1.1. Secado y molienda.

Los tallos fueron fraccionados longitudinalmente para un secado rápido y se colocaron sobre papel. La muestra se dejó secar a temperatura ambiente, sin exposición a los rayos solares y en un ambiente lo suficientemente ventilado. Este proceso demandó tres semanas donde la muestra fue removida diariamente y con recambio de papel. Una vez que la muestra seca llegó a tener un peso constante, se sometió a la reducción del tamaño de partículas en un molino manual, hasta lograr un polvo fino.

3.3.1.2. Macerado.

500 g de muestra molida fue macerada en 2,5 L de etanol de 96°, en frascos de vidrio ámbar, por un periodo de 14 días. Durante este tiempo y para garantizar la máxima extracción de compuestos fenólicos, el sistema se agitó manualmente y diariamente durante 10 minutos. Finalizado este periodo de macerado, se filtró a presión negativa y se concentró a baja temperatura y presión mediante un rotavapor BUCHI R300. Finalmente, el extracto se llevó a una estufa, a una

temperatura constante de 40 °C, hasta sequedad.

3.3.2. Extracción de compuestos fenólicos.

Se rehidrató el extracto hidroalcohólico seco con agua destilada. Posteriormente, se sometió a un tratamiento con éter de petróleo para remover sustancias lipídicas, cerosas, pigmentadas y otros componentes metabólicos que pudieran obstaculizar la obtención de los compuestos fenólicos. Se practicó una extracción líquido-líquido con acetato de etilo en un embudo de separación, luego de la separación de fases, se recuperó la fracción de acetato de etilo y evaporó hasta sequedad, obteniéndose la fracción flavónica, es decir, los compuestos fenólicos aislados.³⁹ Los compuestos fenólicos aislados fueron conservados en refrigeración hasta su aplicación.

3.3.2.1. Identificación preliminar de compuestos fenólicos.

Para confirmar la presencia de flavonoides en el extracto obtenido, se practicó el ensayo de Shinoda (Anexo 4). Una alícuota del extracto se disolvió con 1 mL de etanol en un tubo de ensayo, se adiciono unas gotas de ácido clorhídrico concentrado y partículas de magnesio metálico. La formación de un complejo color rojo fue indicador de reacción positiva para flavonoides. Un segundo ensayo consistió en colocar 0,3 mL de extracto y la adición de 0,1 mL de FeCl₃ 1 %. El cambio de color a un azul negruzco fue indicativo de la presencia de compuestos fenólicos (Anexo 4).

3.3.3. Evaluación de la funcionalidad hepática.

La funcionalidad hepática se evaluó siguiendo el método María E. Amendola⁶¹ para lo cual utilizamos 35 ratas Holtzman, de ambos sexos, adultas, en buen estado de salud, de 200 ± 25 g de peso corporal, fueron obtenidos en el Instituto Nacional de Salud de la ciudad de Lima, aclimatadas en el bioterio de la Escuela de Farmacia, en jaulas metálicas, sobre viruta de madera, en circunstancias de luz normalizadas luz/oscuridad de 12 horas y temperatura de 21 ± 2°C, con alimento y agua *ad libitum*, por siete días (Anexo 5).

Luego de este periodo, las ratas fueron pesadas, codificadas y distribuidas en 7 grupos de 5 animales cada uno, según el diseño mostrado en la Tabla 6.

Los compuestos fenólicos fueron disueltos en solución salina fisiológica y fueron administrados a dosis de 25, 50 y 100 mg/kg, diariamente, por vía oral, mediante una cánula orogástrica, durante 15 días.

Durante el tiempo que duró el experimento, se suministró a los roedores una alimentación rica en calorías basada en carbohidratos y grasas de origen animal a libre demanda, con el fin de volverlas hiperlipidémicas.⁴⁰

Tabla 6. Diseño experimental para evaluar el efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. sobre la función hepática en ratas con hiperlipidemia inducida.

Grupo	n	Tratamiento	Dosis
G1	5	Solución salina fisiológica	2 mL
G2	5	Dieta alta en grasas	<i>Ad libitum</i>
G3	5	Compuesto fenólico + dieta hiperlipidémica	25 mg/kg
G4	5	Compuesto fenólico + dieta hiperlipidémica	50 mg/kg
G5	5	Compuesto fenólico + dieta hiperlipidémica	100 mg/kg
G6	5	Atorvastatina + dieta hiperlipidémica	10 mg/kg
G7	5	Gemfibrozilo + dieta hiperlipidémica	600 mg/kg

Al final del experimento, previa anestesia con Halatal® (0,4 mL/kg), se extrajo muestras de sangre de las ratas por punción cardíaca sobre sendos tubos heparinizados y transportados al laboratorio de análisis bioquímico.

Los parámetros bioquímicos evaluados fueron la acción de transaminasas, TGO y TGP, de fosfatasa alcalina y determinación de la concentración sérica de bilirrubina total, directa e indirecta, además del colesterol total y triglicéridos (Anexos 6 y 8).

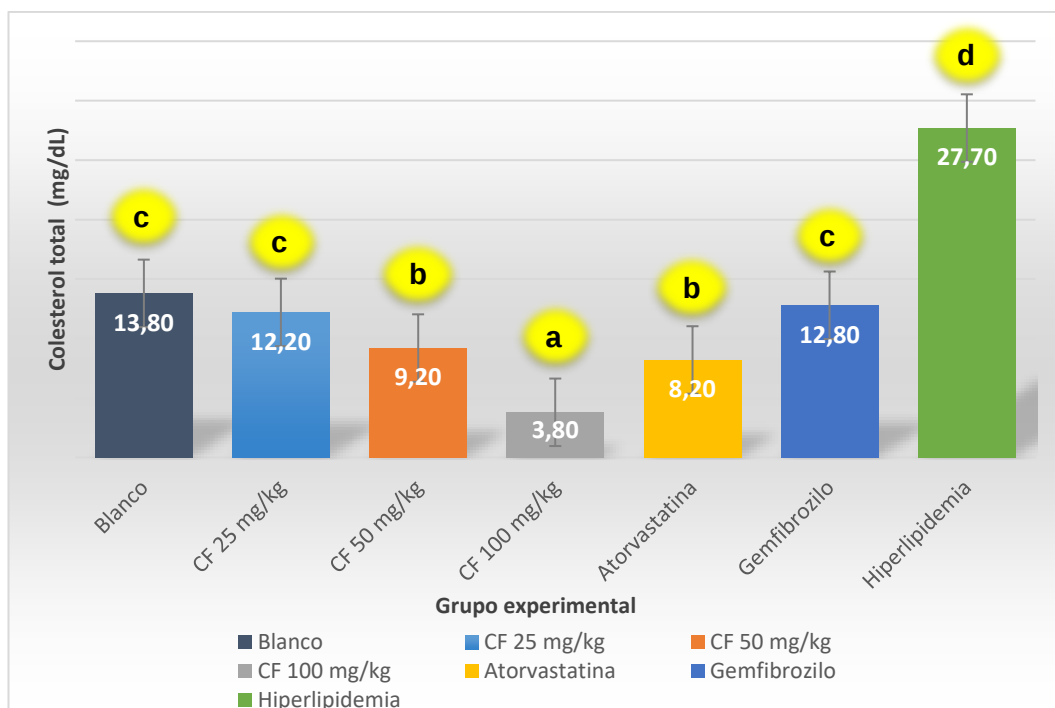
3.4. Nivel de investigación

Explicativo, porque nos propusimos establecer una relación de causalidad entre las variables.⁴¹

3.5. Análisis de datos

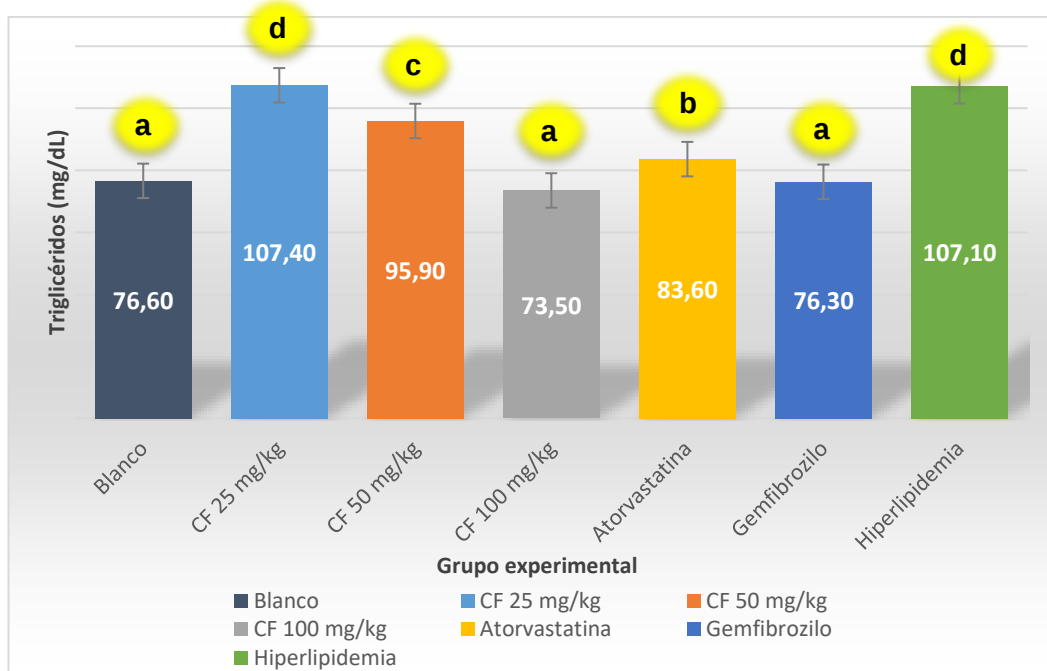
La información recolectada se organizó en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2018. Los datos fueron exportados al Software estadístico SPSS v22 para el análisis inferencial. Previo al análisis de varianza, ANOVA, se empleó para evaluar la normalidad en la distribución de los datos la prueba de Shapiro-Wilk (Anexo 9). Luego, mediante ANOVA de un factor (Anexo 10) se verificó si existían diferencias estadísticamente relevantes entre los grupos estudiados. Finalmente, se identificaron dichas diferencias mediante la prueba post hoc HSD Tukey. Para cada análisis, se estableció un valor alfa de 0,05 como umbral de significación estadística.

IV. RESULTADOS



ANOVA: $p = 1 \times 10^{-3}$

Figura 11. Variación de niveles séricos de colesterol total por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.



ANOVA: $p = 1 \times 10^{-3}$

Figura 12. Variación de niveles séricos de triglicéridos por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.

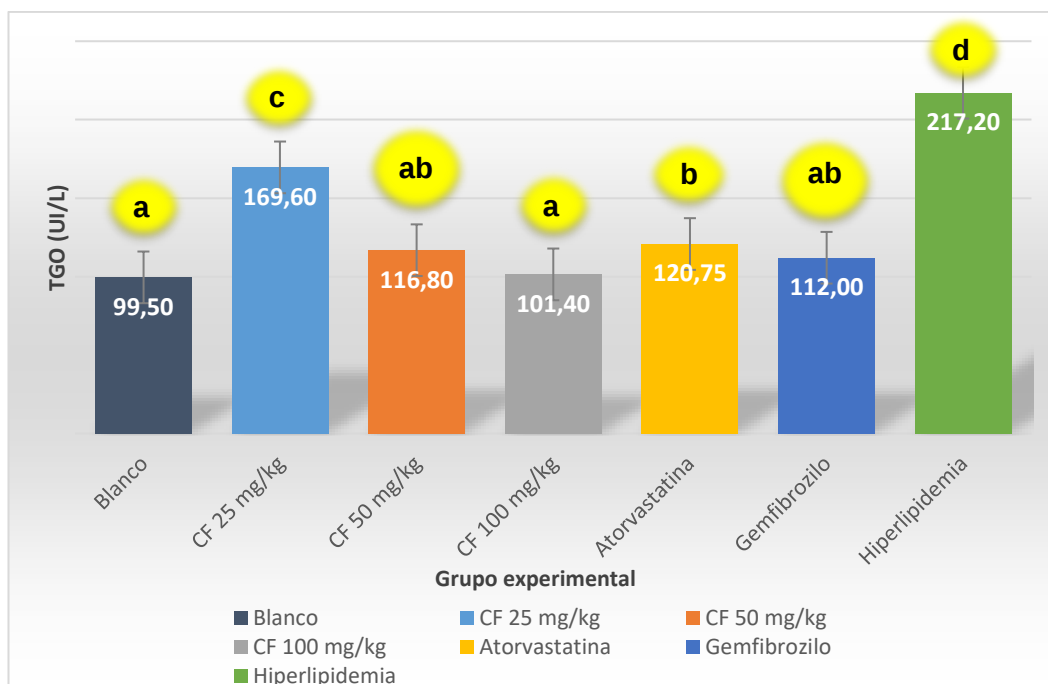
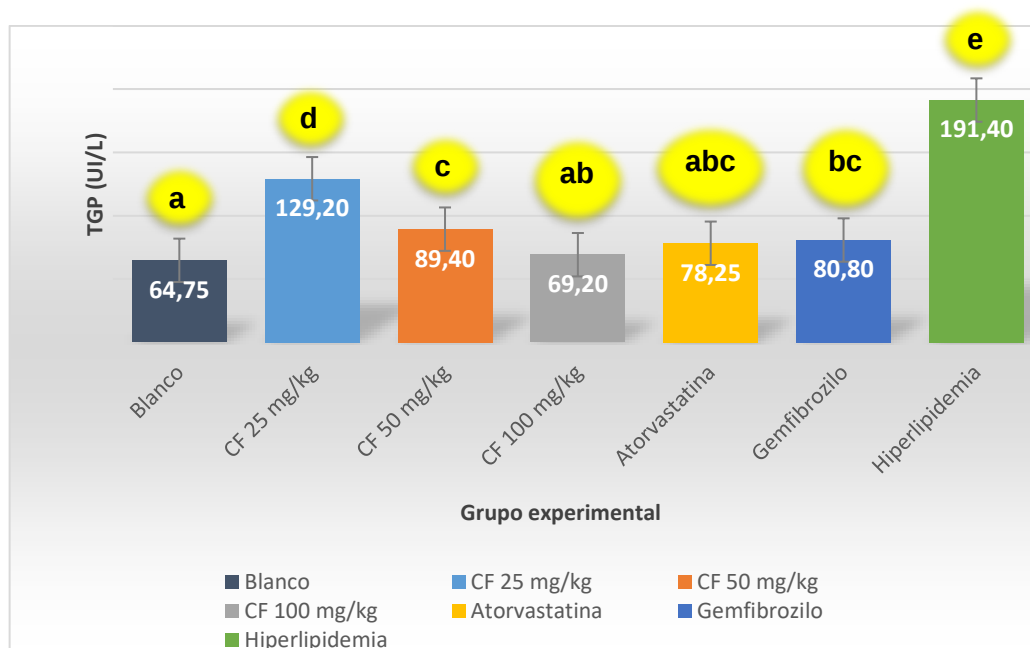
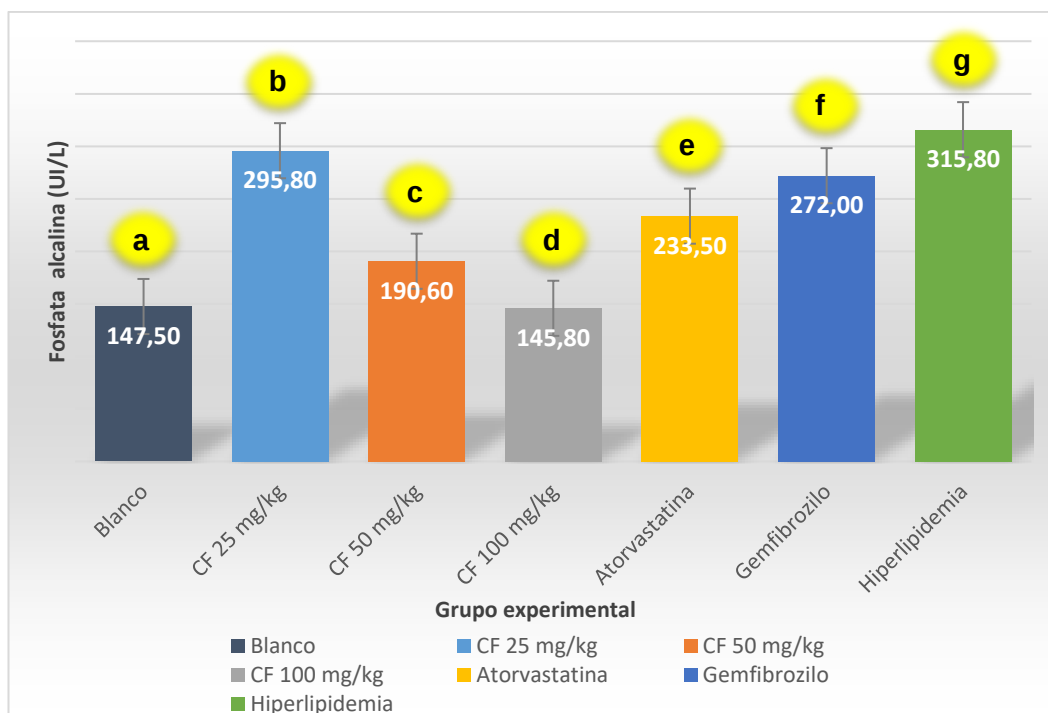


Figura 13. Variación de niveles transaminasas TGO por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.



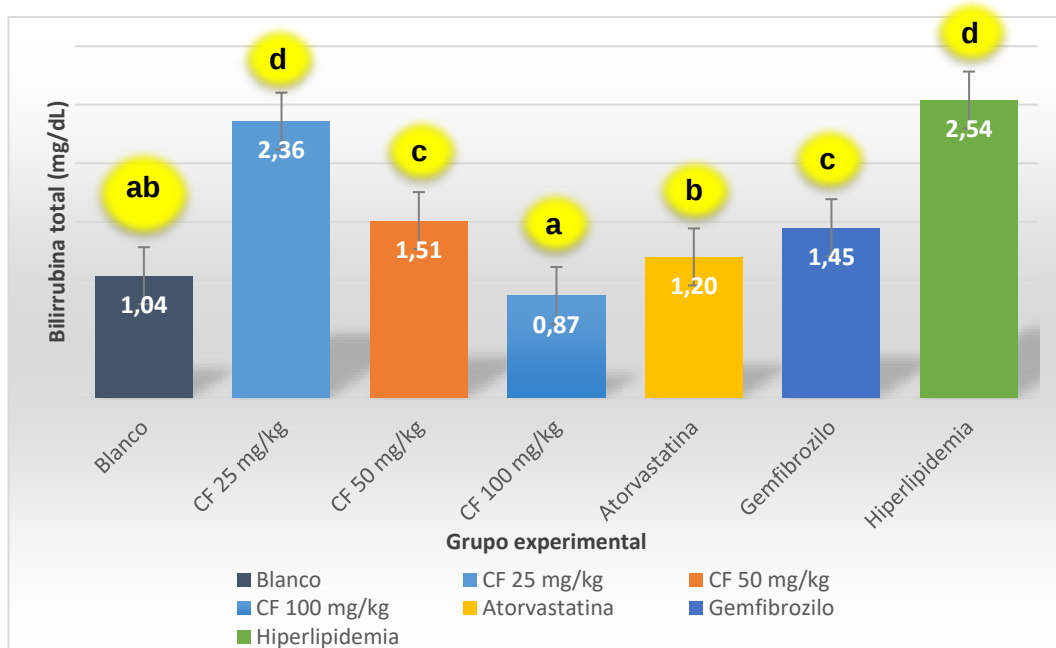
ANOVA: $p = 1 \times 10^{-3}$

Figura 14. Variación de niveles transaminasas TGP por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.



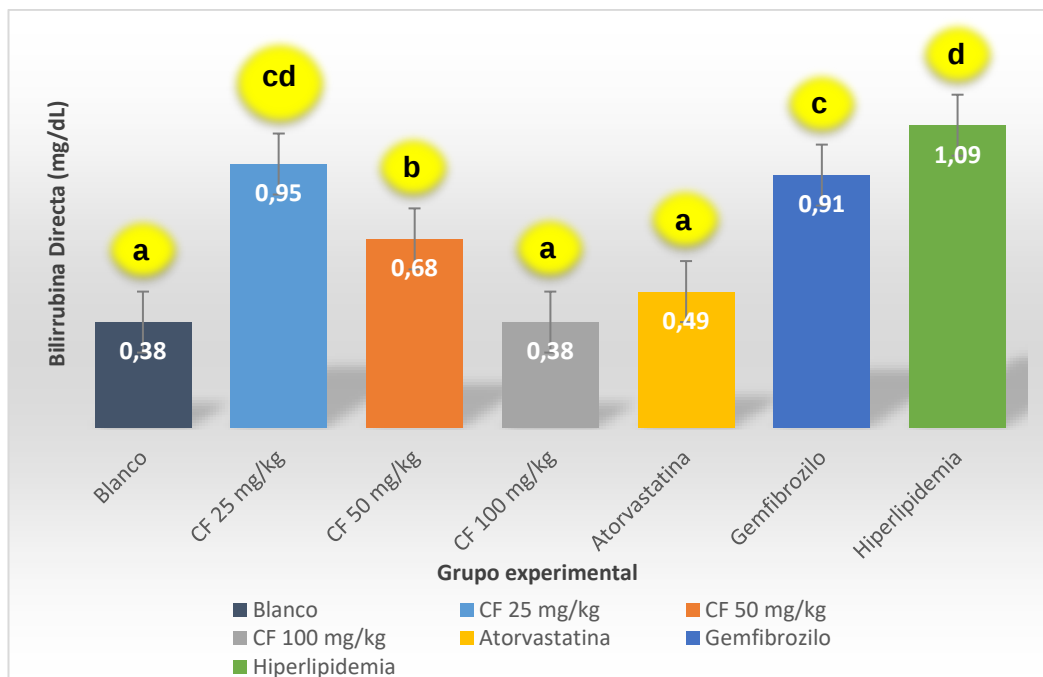
ANOVA: $p = 1 \times 10^{-3}$

Figura 15. Niveles de fosfatasa alcalina por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.



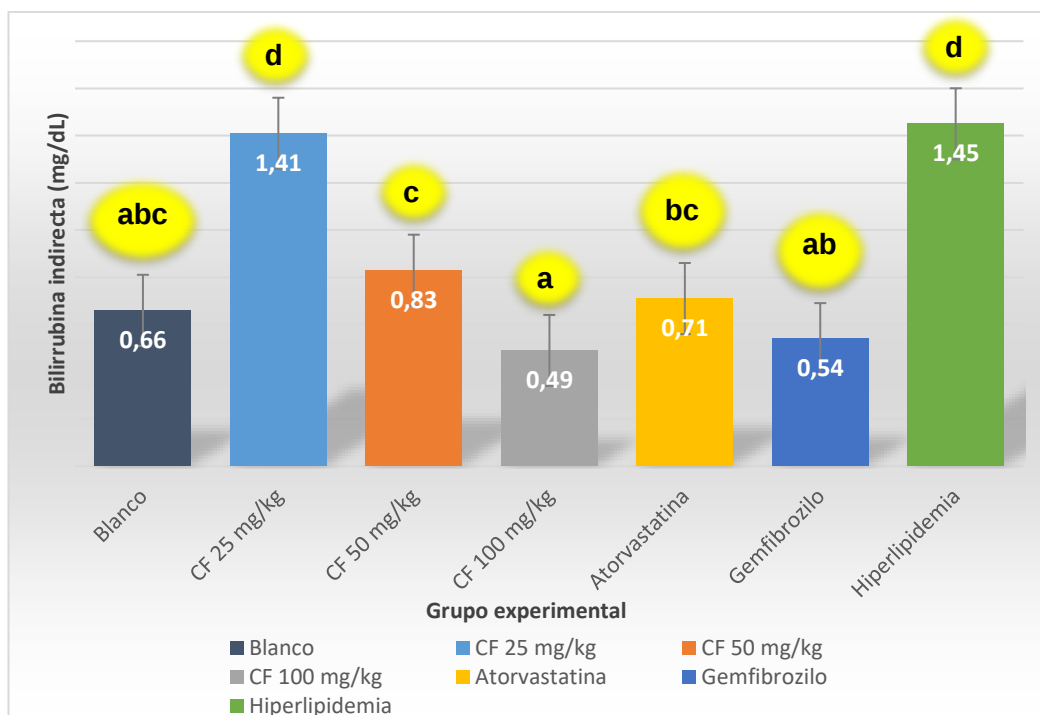
ANOVA: $p = 1 \times 10^{-3}$

Figura 16. Niveles de bilirrubina sérica total por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.



ANOVA: $p = 1 \times 10^{-3}$

Figura 17. Niveles de bilirrubina directa por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.



ANOVA: $p = 1 \times 10^{-3}$

Figura 18. Niveles de bilirrubina indirecta por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia

V. DISCUSIÓN

La extremada complejidad de la fisiología del hígado se puede ver alterada de varias formas, principalmente debido a lesión hepática. En la mayoría de casos este daño ocurre por un patrón de citólisis, patrón de colestasis o por hiperbilirrubinemia⁴², como en el caso de alta acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en los hepatocitos en personas con hiperlipidemia.

La hiperlipidemia, caracterizada por un incremento de las concentraciones de lípidos en la sangre⁴³, es un factor de riesgo de enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica, donde la identificación de las modificaciones en el perfil lipídico y la actividad de transaminasas son los biomarcadores sanguíneos comúnmente utilizados.⁴⁴ El incremento de la bilirrubina también es indicadora de alguna afectación hepatocelular. Además, los marcadores séricos mencionados presentan valores de referencia comparables en humanos y ratas. Por esta razón, las técnicas utilizadas para medir estos marcadores en suero humano son aplicables al análisis de muestras séricas de ratas en estudios experimentales.⁴⁵ Nuestros resultados mostraron un incremento significativo de lípidos en sangre (Figura 11 y 12) en el grupo con inducción de hiperlipidemia, tanto el colesterol total como los triglicéridos se incrementaron significativamente en comparación con el grupo blanco normal, es decir, la dieta hipercalórica administrada fue capaz de provocar hiperlipidemia en los animales y probablemente también hayan ocurrido complicaciones metabólicas subyacentes que ello implica. Velásquez *et al.*⁴⁶, refiere que el consumo crónico de una dieta alta en grasas en ratones puede imitar eventos fisiopatológicos, y algunos microbianos, observados en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. Sin embargo, también pudimos observar un buen control del nivel de lípidos en sangre con los compuestos fenólicos, lo que supone un efecto sobre el metabolismo de lípidos.

La actividad de transaminasas fue dependiente de la dosis de compuestos fenólicos (Figura 13 y 14). Las dosis de 100 y 50 mg/kg ejercieron un efecto

protector de la funcionalidad hepática al inhibir la actividad de TGO ($101,4 \text{ UI/L} \pm 8,05$ y $116,80 \text{ UI/L} \pm 3,77$, respectivamente) y fueron estadísticamente similares ($p = 0,001$) al grupo blanco normal (Anexo 13), lo que indica un efecto positivo. En contraste, el grupo inducido, mostró una actividad TGO moderadamente elevada ($217,20 \text{ UI/L} \pm 10,78$), probablemente debido al daño hepático ocasionado por exceso de lípidos en el hígado, sin embargo, este marcador podría no reflejar específicamente la ocurrencia de disfunción o daño a nivel hepático, sino a nivel de otros órganos importantes; recordemos que esta enzima también está presente en el interior de células pertenecientes a varios órganos y estructuras corporales, incluyendo los riñones, el músculo cardíaco y el tejido pancreático, cerebro y tejido músculo esquelético⁴², que también podrían haberse visto afectados, directa o indirectamente, por la dieta hipercalórica. Cabe considerar también que el incremento en los niveles de transaminasas no indica necesariamente una falla en la función de las células hepáticas, ni guarda relación directa con la severidad del daño al hígado.³⁶

Al analizar la actividad de TGP, este nos da más luces sobre la funcionalidad hepática ya que es una enzima que se encuentra sobresaliente, pero no solamente en el hígado; cuando ocurre un incremento importante de esta enzima, y a la vez se acompaña de un incremento también importante de TGO, se constituye en un patrón de citólisis, por lo que se deduce, casi siempre, su procedencia hepática y que indica destrucción de hepatocitos.⁴² En consecuencia, en nuestro estudio, el incremento de la actividad de TGO y TGP, en el grupo inducido, con mucha probabilidad, provenía del hígado, al mostrar aparentemente, un patrón hepatocelular.⁴⁷ Entonces, considerando este grupo como referente, los compuestos fenólicos administrados en dosis de 100 mg/kg ejercieron un fuerte efecto regulador de la función hepática al mantener los valores de TGP ($69,2 \text{ UI/L} \pm 11,26$) y TGO ($101,40 \text{ UI/L} \pm 8,05$) muy similares al grupo blanco normal (Anexo 14). De hecho, los compuestos fenólicos, en general, son muy activos frente al daño hepático. Ebe *et al.*⁹, al administrar extracto de hojas de *Jatropha tanjorensis* a ratas durante 14 días, logró disminuir notablemente las enzimas hepáticas TGO ($255,14 \pm 2,66$) y TGP ($149,93 \pm 1,95$) de manera dosis dependiente, obteniendo una mayor reducción a dosis de 500 mg/kg de extracto. Wu *et al.*⁴⁸, demostraron los efectos preventivos de un extracto rico en compuestos fenólicos al mejorar notablemente algunos índices bioquímicos críticos, incluidos triglicéridos, colesterol total, malondialdehído, TGO, TGP y enzimas antioxidantes endógenas.

La Figura 15, muestra los resultados de la actividad de fosfatasa alcalina en los animales de experimentación. Es evidente la respuesta dependiente de la dosis, donde el grupo tratado con compuestos fenólicos en dosis de 100 mg/kg mostró el mejor perfil ($145,80 \text{ UI/L} \pm 6,14$), significativamente diferente del grupo hiperlipidémico ($p = 0,001$), que mostró la mayor actividad de fosfatasa alcalina ($315,80 \text{ UI/L} \pm 7,95$) (Anexo 15). El hallazgo de hiperfosfataseemia está ligada a situaciones fisiológicas como deposición de calcio en el tejido óseo, captación intestinal de compuestos fosfatados, producción de proteínas tisulares y descomposición de ésteres de fosfato en órganos como los riñones y el hígado.⁴⁹ Sin embargo, en ratas sólo existen dos isoenzimas de fosfatasa alcalina: la no específica de tejido, que existe en el hueso, el hígado y el riñón, y la fosfatasa alcalina intestinal.⁵⁰ De hecho, algunos estudios en ratas alimentadas con dieta alta en grasas demostraron marcado estrés oxidativo, junto con disfunción hepática y renal.⁵¹ lo que haría suponer que, bajo tales condiciones de alimentación, las fosfatasas tendrían un origen hepático o renal. Así mismo, también resultaría coherente suponer un origen intestinal, ya que lo reportado por Oku *et al.*, sostiene que la acción intestinal de fosfatasa alcalina (fosfatasa ileal) se incrementa en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y aporte normal de vitamina D comparado con las alimentadas con una dieta baja en grasas.⁵⁰ En todo caso, sería interesante refinar la analítica para localizar el origen de la hiperfosfataseemia. Mientras tanto, las interpretaciones de nuestros resultados nos conducen a afirmar un posible efecto regulador de la actividad fosfatasa alcalina ejercido por los compuestos fenólicos de *J. macrantha* M. Arg.

Respecto a los niveles de bilirrubina, la Figura 16, 17 y 18, nos muestra que la dosis de compuestos fenólicos de 100 mg/kg mostró los mejores resultados, tanto para bilirrubina total ($0,87 \text{ mg/dL} \pm 0,11$), directa ($0,38 \text{ mg/dL} \pm 0,08$) e indirecta ($0,49 \text{ mg/dL} \pm 0,08$), estadísticamente diferentes ($p = 0,001$) del grupo con hiperlipidemia y de las dosis de 25 mg/kg y 50 mg/kg (Anexos 16, 17 y 18). Estas concentraciones séricas nos indican claramente que hubo una importante inhibición o regulación del metabolismo de la bilirrubina a nivel de la circulación enterohepática. La dieta hiperlipidémica, al ocasionar cierto grado de lesión hepática, puede desencadenar defectos de su funcionalidad en cuanto a conjugación y excreción de bilirrubina, este no viene a ser un indicador de la función sintética del hígado.⁴⁷ Es común encontrar alteraciones en los procesos de absorción o conjugación de la bilirrubina libre por las células hepáticas. Estas

anomalías se manifiestan con incremento específico en los niveles de bilirrubina no conjugada.⁵² Es decir, el incremento de bilirrubina en la sangre puede deberse a cualquier causa que altere alguna de las fases de su metabolismo, es decir, a un exceso de su producción que supera la capacidad del hígado para eliminarlo, a fallas en el proceso de conjugación hepática y/o excreción o por alguna cuestión que imposibilite el paso de la bilis hacia el intestino.^{42,53} La bilirrubina no conjugada en sangre puede ser consecuencia a un daño hepático intrínseco o hemólisis, aunque también se puede presentar hiperbilirrubinemia por causas extrahepáticas.⁵⁴ En este sentido, un probable efecto de los compuestos fenólicos podría haberse dado sobre estas rutas metabólicas intrahepáticas, sin descartar efectos moduladores extrahepáticos, incluso a nivel histopatológico. Un estudio en ratas Wistar reportó que el tratamiento con extracto de hojas de *Jatropha tanjorensis* mostró hígados que se parecían mucho a la estructura hepática normal.⁵⁵

De otro lado, respecto a los fármacos hipolipemiantes utilizados en este estudio, una revisión sistemática y metanálisis sobre la seguridad hepática de las estatinas en pacientes con hígado graso no alcohólico, demostró que las transaminasas ALT, AST y la gamma-glutamyl transpeptidasa, (GGT), disminuyen después del tratamiento con estatinas con una diferencia media porcentual de -35,41%, -31,78% y -25,57%, respectivamente.⁵⁶ En tanto, en un ensayo clínico controlado sobre el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica, el gemfibrozilo (600 mg/día durante 4 semanas) redujo los niveles de enzimas hepáticas y, además, sin ningún cambio significativo en la morfología del hígado.⁵⁷ También se ha demostrado que este fármaco tiene un papel en la regulación del metabolismo de los lípidos hepáticos *in vitro*, ya que atenuó el contenido excesivo de triglicéridos intracelulares en el modelo de esteatosis al regular positivamente la proteína α del receptor que se activa mediante el agente proliferativo de peroxisomas (PPAR α) y de la proteína 1 de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP1).⁵⁸ Nuestros resultados podrían confirmar ello, dado que hubo disminución estadística significativa ($p = 0,001$) de dichas enzimas respecto al grupo hiperlipidémico, donde los mecanismos implicados, evidentemente, están relacionados con la reducción del contenido de lípidos hepáticos, que podría resultar, a la vez, en una reducción de la inflamación hepática y estrés oxidativo, con menor peroxidación lipídica⁵⁹, o bien, contribuyendo a reactivar la capacidad proliferativa de los hepatocitos, mejorando así la funcionalidad hepática.

Finalmente, durante la ejecución de este estudio, básicamente, las limitaciones estuvieron en torno a la inducción de hiperlipidemia. Si bien existen múltiples modelos animales de dislipidemia, síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico, resistencia a la insulina, etc., la administración de una dieta alta en grasas sigue siendo un modelo ampliamente utilizado. Sin embargo, existe una falta de consenso sobre cuáles son las mejores dietas y el tiempo de exposición a estas dietas.⁶⁰ En este sentido, el tiempo de duración de la alimentación con una dieta alta en grasas debe ser lo suficientemente larga como para producir dichos trastornos metabólicos que impliquen una disfunción hepática significativa, como en el hígado graso no alcohólico, por ejemplo. De hecho, se ha visto que para emular la patología observada en la condición humana es necesario un tratamiento dietético que va desde seis semanas a más seis meses.^{55,46}

VI. CONCLUSIONES

1. Los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” posee un impacto benéfico sobre la funcionalidad hepática en ratas sometidas a una dieta hiperlipídica.
2. Los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” disminuyen los niveles de transaminasas en la dosis de 100 mg/kg TGO ($101,40 \text{ UI/L} \pm 8,05$) y TGP ($69,20 \text{ UI/L} \pm 11,26$) en ratas sometidas a una dieta hiperlipídica.
3. Los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” tienen impacto positivo en la dosis de 100 mg/kg sobre la actividad de fosfatasa alcalina ($145,80 \text{ UI/L} \pm 6,14$) en ratas sometidas a una dieta hiperlipídica.
4. Los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” tienen efecto positivo a una dosis de 100 mg/kg sobre los niveles de bilirrubina; Bilirrubina total ($0,87 \text{ mg/DI} \pm 0,11$), bilirrubina directa ($0,38 \text{ mg/DI} \pm 0,08$) y en bilirrubina indirecta ($0,49 \text{ mg/dL} \pm 0,08$) en ratas sometidas a una dieta hiperlipídica.

VII. RECOMENDACIONES

1. Replicar este estudio con más tiempo de duración de la inducción donde, además, se incluya un grupo experimental tratado únicamente con la sustancia a evaluar y el análisis histopatológico de hígado.
2. Aislar los metabolitos secundarios responsables del efecto benéfico sobre la funcionalidad hepática.
3. Realizar estudios anatómicos patológicos para complementar los hallazgos obtenidos en el presente estudio de investigación.
4. Complementar estudios bioquímicos (PCR, cromatografía, endoscopia para llegar a radioterapia a nivel de investigación).
5. Considerar la determinación de gamma-glutamil transferasa e identificar el origen exacto de los biomarcadores mediante técnicas analíticas más específicas.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ríos-López DG, Aranda-López Y, Sosa-Garrocho M, Macías-Silva M, Ríos-López DG, Aranda-López Y, *et al.* La plasticidad del hepatocito y su relevancia en la fisiología y la patología hepática. TIP Rev Espec En Cienc Quím-Biológicas [Internet]. 2020 [citado 15 de marzo de 2024]; 23. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1405-888X2020000100205&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Lian CY, Zhai ZZ, Li ZF, Wang L. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. Chem Biol Interact. 2020;330:109199.
3. Sharma A, Nagalli S. Chronic Liver Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 29 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597/>
4. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. Clin Liver Dis. 2021;17(5):365-70.
5. Pereira S, Araújo N, Fontes F, Lopes-Conceição L, Dias T, Ferreira A, *et al.* Cancer-Related Neuropathic Pain, Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Cognitive Decline in a 5-Year Prospective Study of Patients with Breast Cancer—NEON-BC. Healthcare. enero de 2023;11(24):3132.
6. Amirabagya F, Hapsari R, Wulandari E, Wulandari E. El efecto del extracto de semilla de *Jatropha curcas* L. sobre la actividad de AST/ALT y el espesor de la vena central el hígado. Farmacogn J. 2021;13(1):66-72.
7. Oladele JO, Oladele OT, Ademiluyi AO, Oyeleke OM, Awosanya OO, Oyewole OI. Chaya (*Jatropha tanjorensis*) leafs protect against sodium benzoate mediated renal dysfunction and hepatic damage in rats. Clin Phytoscience. 2020;6(1):13.
8. Iqbal MO, Naeem M, Mumtaz A, Ahmed MM, Ahmad A, Riaz R, *et al.* Biochemical evaluation and medicinal ability of *Jatropha mollissima* in hepatic disorders. Am J Transl Res. 2022;14(10):7178-88.
9. Ebe NU, Effiong,GS, & Ikot AE. Qualitative phytochemical analysis of ethanol leaves extract of *Jatropha tanjorensis* and its effects on liver function of male albino wistar rats. International Journal of Biochemistry, Bioinformatics and Biotechnology Studies. 2019;4(2):1-11.
10. Ezeonu DO, Anosike CA & Njoku OU. Hepatoprotective and Antioxidant Effects of the Flavonoid-rich Fraction of the Methanol Extract of *Jatropha*

- tanjorensis* Leaves in CCl₄-induced Liver Injury in Rats. IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences. 2017;12(1):54-61.
11. Jain S., Choudhary GP & Jain, DK. Antioxidant and Hepatoprotective Potential of Ethanolic Leaves Extract of *Jatropha gossypifolia*. International Journal of Plant Science Ecology. 2015;1(1).
 12. Okechukwu PU, Nzubechukwu E, Ogbansh ME, Ezeani N, Nworie MO, & Ezugwu A. The Effect of ethanol leaf extract of *Jatropha curcas* on chloroform induced hepatotoxicity in Albino rats. Global J Biotech & Biochem. 2015;10:11-5.
 13. Dangambo MA, Kabara HT, Alhassan AJ, Sule MS, Atiku MK, Wudil AM, & Mashi JA. Acute toxicity and hepatocurative effect of aqueous leaf extract of *Jatropha curcas* in rats. British Journal of Pharmaceutical Research. 2015;5(1):5.
 14. Toral OC, Iglesias JM, Montes de Oca S, Sotolongo JA, García S, Torsti M. *Jatropha curcas* L., una especie arbórea con potencial energético en Cuba. Pastos Forrajes. 2008;31(3):1-1.
 15. López Zavaleta A, López Medina E. Efecto sinérgico del 2,4-Diclorofenoxiacético y el Bencilaminopurina en la inducción de callos de *Jatropha macrantha* (Euphorbiaceae). Rev Investig Científica REBIOL. 2017;37(2):22-6.
 16. *Jatropha macrantha* M. Arg. [Internet]. [citado 19 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.gbif.org/occurrence/4067357128>
 17. *Jatropha macrantha*. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2021 [citado 29 de enero de 2024]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Jatropha_macrantha&oldid=140460767
 18. Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana y catálogo de los géneros. Editorial Salesiana; 1999. 436 p.
 19. Pardo O. Ethobotanica de algunas cataceas y suculentas del Perú. *Chloris chilensis*. 2002 [citado 28 de enero de 2024];5(1). Disponible en: <https://www.chlorischile.cl/pardo/suculentas.htm#Jatropha>
 20. Desmarchelier C, Gurni A, Ciccía G, Giulietti AM. Ritual and medicinal plants of the Ese'ejas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Perú). J Ethnopharmacol. 1996;52(1):45-51.
 21. Alara OR, Abdurahman NH, Ukaegbu CI. Extraction of phenolic compounds: A review. Curr Res Food Sci. 2021;4:200-14.

22. Eseberri I, Trepiana J, Léniz A, Gómez-García I, Carr-Ugarte H, González M, *et al.* Variability in the Beneficial Effects of Phenolic Compounds: A Review. *Nutrients*. 2022;14(9):1925.
23. Khoddami A, Wilkes MA, Roberts TH. Techniques for Analysis of Plant Phenolic Compounds. *Molecules*. 2013;18(2):2328-75.
24. Albuquerque RB, Heleno SP, Oliveira MBP, Barros L, Ferreira ICF. Phenolic compounds: current industrial applications, limitations and future challenges. *Food Funct*. 2021;12(1):14-29.
25. Rocchetti G, Gregorio RP, Lorenzo JM, Barba FJ, Oliveira PG, Prieto MA, *et al.* Functional implications of bound phenolic compounds and phenolics–food interaction: A review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2022;21(2):811-42.
26. Das AK, Islam MdN, Faruk MdO, Ashaduzzaman Md, Dungani R. Review on tannins: Extraction processes, applications and possibilities. *South Afr J Bot*. 2020;135:58-70.
27. Su X, Zhou D, Li N. Chapter 8 - Bioactive stilbenes from plants. En: Attar-Rahman, editor. *Studies in Natural Products Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2022 [citado 11 de marzo de 2024]. p. 265-403. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323910972000066>
28. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Elsevier España; 2015. 1408 p.
29. Baleato-Gonzalez S, Garcia-Figueiras R. El informe radiológico en paciente con hepatopatía crónica. *Radiología*. 2022;64:56-68.
30. Romero-Gómez M. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clínica*. 2022;159(8):388-95.
31. Caballería Rovira L, Torán Montserrat P, Auladell Llorens MA, Pera Blanco G. Esteatosis hepática no alcohólica. Puesta al día. *Aten Primaria*. 2008;40(8):419-24.
32. Caballería L, Parés A. Ictericia y colestasis. *Med Integral*. 2000;35(10):481-7.
33. Moriles KE, Azer SA. Alanine Amino Transferase. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 1 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559278/>
34. García-Compeán D, Garza HM. *Gastroenterología y hepatología: Objetivos y su desarrollo*. Editorial El Manual Moderno; 2017. 553 p.

35. McKee T, McKee JR, Buitrago JMG de. Bioquímica: la base molecular de la vida. McGraw-Hill, Interamericana; 2003. 773 p.
36. Buffet C. Elevación de las transaminasas en hepatología. EMC - Tratado Med. 2020;24(4):1-7.
37. Rodwell VW. Harper: bioquímica ilustrada. McGraw-Hill Interamericana; 2015. 804 p.
38. Carvajal C. Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. Med Leg Costa Rica. 2015;32(2):138-44.
39. Aguilar E, Bonilla P. Actividad antioxidante e inmunológica de flavonoides aislados de hojas de *Smallanthus sonchifolius* (yacón). Cienc E Investig. 2009;12(1):15-23.
40. Feng K, Lan Y, Zhu X, Li J, Chen T, Huang Q, et al. Hepatic Lipidomics Analysis Reveals the Antiobesity and Cholesterol-Lowering Effects of Tangeretin in High-Fat Diet-Fed Rats. J Agric Food Chem. 2020;68(22):6142-53.
41. Hernández R. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. McGraw-Hill Interamericana; 2018. 753 p.
42. Busto Bea V, Herrero Quirós C. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. Rev Esp Enfermedades Dig. 2015;107(10):648-648.
43. Salih AA, Husain SD. Effects of simvastatin on lipid profile, atherogenic index and serum transaminases in hyperlipidemic patients. Zanco J Med Sci [Internet]. 2011 [citado 13 de marzo de 2024];15(2). Disponible en: <https://www.iasj.net/iasj/article/159282>
44. Liao X, Ma Q, Wu T, Shao C, Lin Y, Sun Y, et al. Lipid-Lowering Responses to Dyslipidemia Determine the Efficacy on Liver Enzymes in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease with Hepatic Injuries: A Prospective Cohort Study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2022;15:1173-84.
45. Porras N, Zeidán Q, Strauss M, Anselmi G. Valores Séricos de Marcadores Hepáticos en Ratones: Aporte de un Patrón de Referencia. Arch Venez Farmacol Ter. 2002;21(2):201-4.
46. Velázquez KT, Enos RT, Bader JE, Sougiannis AT, Carson MS, Chatzistamou I, et al. Prolonged high-fat-diet feeding promotes non-alcoholic fatty liver disease and alters gut microbiota in mice. World J Hepatol. 2019;11(8):619-37.

47. Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweeseedt PT, Surani S. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World J Hepatol.* 2021;13(11):1688-98.
48. Wu Z, Zhang Y, Gong X, Cheng G, Pu S, Cai S. The preventive effect of phenolic-rich extracts from Chinese sumac fruits against nonalcoholic fatty liver disease in rats induced by a high-fat diet. *Food Funct.* 2020;11(1):799-812.
49. Sánchez Rodríguez J, Soriano Suárez E, Girona Bastús R, Pérez Muñoz P, Viñets Gelada C. ¿Por qué aumentan las fosfatasas alcalinas? *Aten Primaria.* 2002;29(4):241-5.
50. Oku Y, Noda S, Yamada A, Nakaoka K, Goseki-Sone M. Vitamin D restriction and/or a high-fat diet influence intestinal alkaline phosphatase activity and serum endotoxin concentration, increasing the risk of metabolic endotoxemia in rats. *Nutr Res.* 2023;112:20-9.
51. Singh H, Sharma AK, Gupta M, Singh AP, Kaur G. *Tinospora cordifolia* atenúa la obesidad inducida por una dieta rica en grasas y las disfunciones hepáticas y renales asociadas en ratas. *PharmaNutrition.* 2020;13:100189.
52. Rincón Rodríguez D, Pérez Carazo L, Klímová K. Interpretación diagnóstica y pronóstica de las pruebas de función hepática. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2012;11(12):733-9.
53. Guerra-Ruiz AR, Crespo J, Martínez RML, Iruzubieta P, Mercadal GC, Garcés ML, *et al.* Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática. *Adv Lab Med Av En Med Lab.* 2021;2(3):362-72.
54. Carvajal Carvajal C. Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. *Med Leg Costa Rica.* 2019;36(1):73-83.
55. Srivastava S, Virmani T, Haque MR, Alhalmi A, Al Kamaly O, Alshawwa SZ, *et al.* Extraction, HPTLC Analysis and Antiobesity Activity of *Jatropha tanjorensis* and *Fraxinus micrantha* on High-Fat Diet Model in Rats. *Life.* 2023;13(6):1248.
56. Pastori D, Pani A, Di Rocco A, Menichelli D, Gazzaniga G, Farcomeni A, *et al.* Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and metanalysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):441-51.
57. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(2):384.

58. Zhang X, Wang S, Hu L, Wang J, Liu Y, Shi P. Gemfibrozil reduces lipid accumulation in SMMC-7721 cells via the involvement of PPAR α and SREBP1. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1282-9.
59. Ferro D, Baratta F, Pastori D, Cocomello N, Colantoni A, Angelico F, *et al*. New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and Oxidative Stress. *Nutrients*. 2020;12(9):2762.
60. Melo BF, Sacramento JF, Ribeiro MJ, Prego CS, Correia MC, Coelho JC, *et al*. Evaluating the Impact of Different Hypercaloric Diets on Weight Gain, Insulin Resistance, Glucose Intolerance, and its Comorbidities in Rats. *Nutrients*. 2019;11(6):1197.
61. María E Améndola L, Belkis J Quiñonez M, Indira Muñoz, Rosa E Paredes, Carmen Z Labrador C. Funcionalismo hepático en ratas Wistar tratadas con dosis terapéuticas de Nimesulide. *Rev. Inst. Nac. Hig. "Rafael Rangel"*, 2011, 42(2):50-55.

ANEXOS

Anexo 1. Constancia de identificación botánica.

CONSTANCIA

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

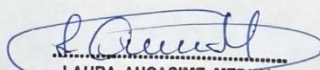
Que, la Bachiller en Farmacia y Bioquímica, Srta. Liz Rocio, CARRASCO MORALES, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

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

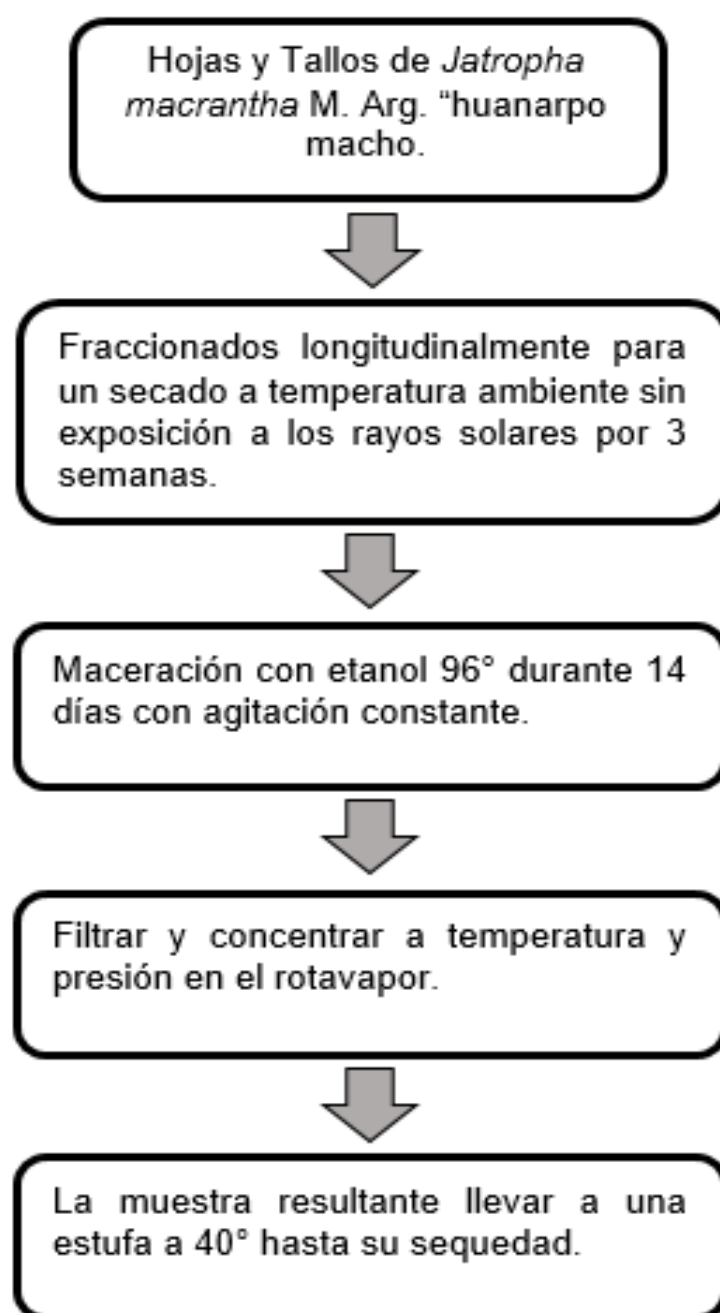
DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	EUPHORBIALES
FAMILIA	:	EUPHORBIACEAE
GÉNERO	:	JATROPA
ESPECIE	:	<i>Jatropha macrantha</i> M. Arg.
N. V..	:	"huanarpo macho."

Se expide la presente constancia a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

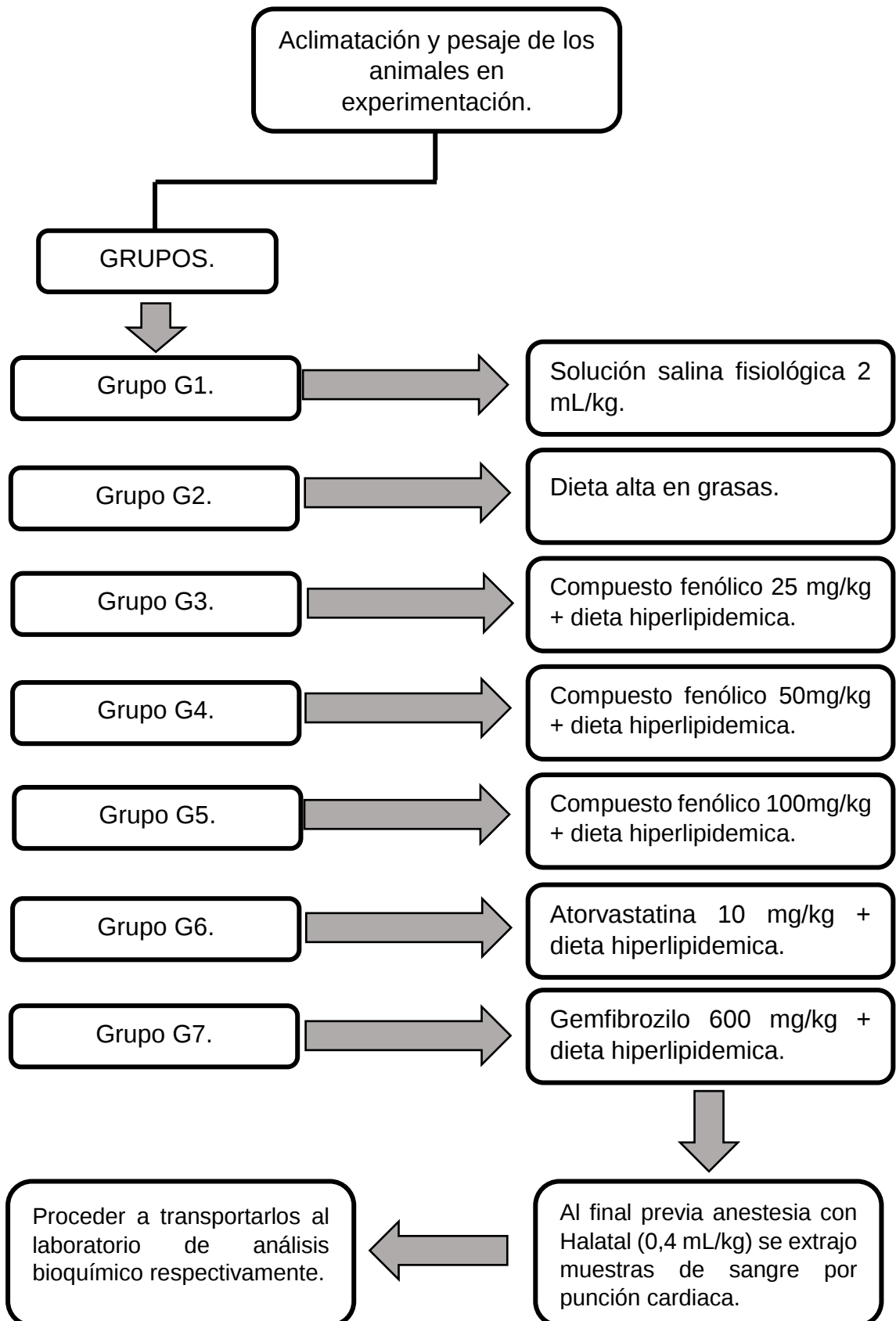
Ayacucho, 26 de Enero del 2023


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

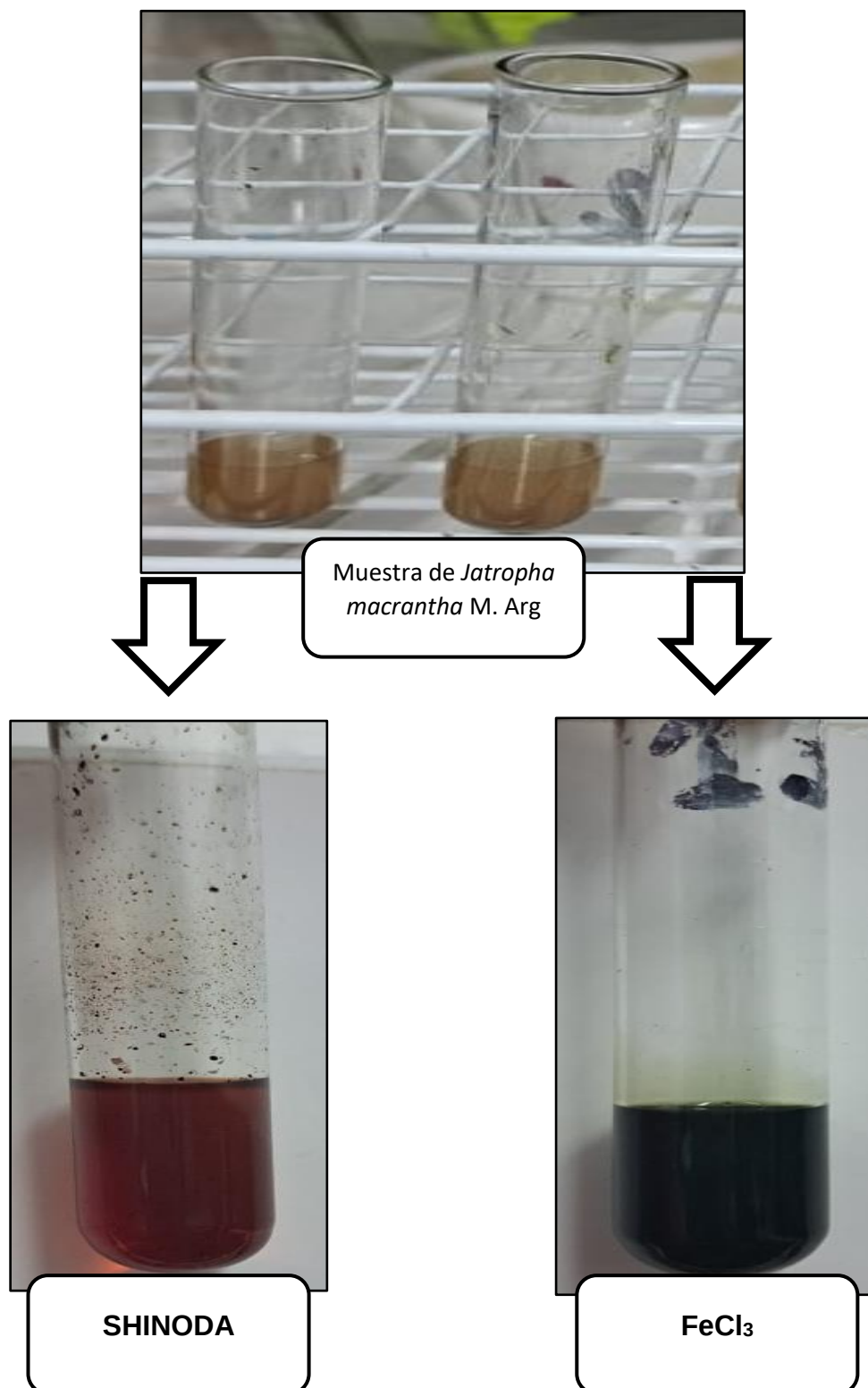
Anexo 2. Flujograma para la obtención de compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg.



Anexo 3. Flujograma del diseño experimental farmacológico para determinar la Funcionalidad hepática.



Anexo 4. Identificación cualitativa preliminar de compuestos fenólicos.



Anexo 5. Acondicionamiento y distribución de los animales.



Anexo 6. Procedimiento de evaluación de los marcadores hepáticos y reporte del estudio del perfil lipídico.



Centro Médico
[Una buena opción para el cuidado de su salud]

SEÑAL DE VIDA

Muestra :Ratas

Código :0000033

Qco: Farmacéutico :Dr. Aldo Tinco Jayo

Fecha :04/12/2023

NÚMERO	MUESTRA	F. ALCALINA	TGO	TGP	B. TOTAL	B. DIRECTA	B. INDIRECTA
1	BLANCO	178	114	72	1.1	0.3	0.8
2	BLANCO	140	97	64	0.9	0.3	0.6
3	BLANCO	193	106	52	0.95	0.4	0.55
4	BLANCO	79	81	71	1.20	0.5	0.70
5	G1 (0.5)	302	178	125	2.45	0.95	1.50
6	G1 (0.5)	293	171	120	2.3	1.0	1.30
7	G1 (0.5)	306	183	131	2.5	0.95	1.55
8	G1 (0.5)	290	169	133	2.35	1.05	1.30
9	G1 (0.5)	288	147	137	2.2	0.82	1.38
10	G2 (1ML)	183	113	92	1.4	0.6	0.8
11	G2 (1ML)	190	116	87	1.6	0.7	0.9
12	G2 (1ML)	197	123	95	1.5	0.7	0.8
13	G2 (1ML)	188	115	83	1.75	0.8	0.95
14	G2 (1ML)	195	117	90	1.3	0.6	0.7
15	G3 (2ML)	147	101	58	0.9	0.3	0.6
16	G3 (2ML)	140	108	67	0.83	0.4	0.43
17	G3 (2ML)	153	98	62	0.71	0.31	0.4
18	G3 (2ML)	150	110	87	0.92	0.4	0.52
19	G3 (2ML)	139	90	72	1.0	0.5	0.5
20	ATORV.	232	120	76	1.1	0.4	0.7
21	ATORV.	239	123	85	1.3	0.6	0.7
22	ATORV.	223	127	80	1.25	0.5	0.75
23	ATORV.	240	113	72	1.15	0.45	0.7
24	GENFIB.	274	112	85	1.50	1.0	0.5
25	GENFIB.	260	115	75	1.50	0.5	0.7
26	GENFIB.	270	118	80	1.45	0.85	0.6
27	GENFIB.	266	105	79	1.32	0.80	0.52
28	GENFIB.	282	110	82	1.40	1.0	0.4
29	HIPERLI	317	217	194	2.60	1.10	1.50
30	HIPERLI	320	225	199	2.40	1.0	1.40
31	HIPERLI	310	211	186	2.75	1.20	1.55
32	HIPERLI	326	230	191	2.53	1.13	1.40
33	HIPERLI	306	203	187	2.42	1.02	1.40

CENTRO MÉDICO "SEÑAL DE VIDA"
Esq. Jrs. Quinua y Los Andes - Ayacucho
③ (066) 31-7711 / correo: señaldevida@hotmail.com

Luis U. Moscoso García
BIÓLOGO - MICROBIÓLOGO
C.B.P. 12224

Anexo 7. Repositorio del perfil lipídico

Nº	MUESTRA	F. ALCALINA	TGO	TGP	B. TOTAL	B. DIRECTA	B. INDIRECTA
1	BLANCO	178,00	114,00	72,00	1,10	0,30	0,80
2	BLANCO	140,00	97,00	64,00	0,90	0,30	0,60
3	BLANCO	193,00	106,00	52,00	0,95	0,40	0,55
4	BLANCO	79,00	81,00	71,00	1,20	0,50	0,70
	X	147,50	99,50	64,75	1,04	0,38	0,66
	S	50,82	14,15	9,22	0,14	0,10	0,11
5	G1 (0,5)	302,00	178,00	125,00	2,45	0,95	1,50
6	G1 (0,5)	293,00	171,00	120,00	2,30	1,00	1,30
7	G1 (0,5)	306,00	183,00	131,00	2,50	0,95	1,55
8	G1 (0,5)	290,00	169,00	133,00	2,35	1,05	1,30
9	G1 (0,5)	288,00	147,00	137,00	2,20	0,82	1,38
	X	295,80	169,60	129,20	2,36	0,95	1,41
	S	7,82	13,81	6,72	0,12	0,09	0,11
10	G2 (1ML)	183,00	113,00	92,00	1,40	0,60	0,80
11	G2 (1ML)	190,00	116,00	87,00	1,60	0,70	0,90
12	G2 (1ML)	197,00	123,00	95,00	1,50	0,70	0,80
13	G2 (1ML)	188,00	115,00	83,00	1,75	0,80	0,95
14	G2 (1ML)	195,00	117,00	90,00	1,30	0,60	0,70
	X	190,60	116,80	89,40	1,51	0,68	0,83
	S	5,59	3,77	4,62	0,17	0,08	0,10
15	G3 (2ML)	147,00	101,00	58,00	0,90	0,30	0,60
16	G3 (2ML)	140,00	108,00	67,00	0,83	0,40	0,43
17	G3 (2ML)	153,00	98,00	62,00	0,71	0,31	0,40
18	G3 (2ML)	150,00	110,00	87,00	0,92	0,40	0,52
19	G3 (2ML)	139,00	90,00	72,00	1,00	0,50	0,50
	X	145,80	101,40	69,20	0,87	0,38	0,49
	S	6,14	8,05	11,26	0,11	0,08	0,08
20	ATORV.	232,00	120,00	76,00	1,10	0,40	0,70
21	ATORV.	239,00	123,00	85,00	1,30	0,60	0,70
22	ATORV.	223,00	127,00	80,00	1,25	0,50	0,75
23	ATORV.	240,00	113,00	72,00	1,15	0,45	0,70
	X	233,50	120,75	78,25	1,20	0,49	0,71
	S	7,85	5,91	5,56	0,09	0,09	0,03
24	GENFIB.	274,00	112,00	85,00	1,50	1,00	0,50
25	GENFIB.	268,00	115,00	78,00	1,60	0,90	0,70
26	GENFIB.	270,00	118,00	80,00	1,45	0,85	0,60
27	GENFIB.	266,00	105,00	79,00	1,32	0,80	0,52
28	GENFIB.	282,00	110,00	82,00	1,40	1,00	0,40
	X	272,00	112,00	80,80	1,45	0,91	0,54
	S	6,32	4,95	2,77	0,11	0,09	0,11
29	HIPERLI	317,00	217,00	194,00	2,60	1,10	1,50
30	HIPERLI	320,00	225,00	199,00	2,40	1,00	1,40
31	HIPERLI	310,00	211,00	186,00	2,75	1,20	1,55
32	HIPERLI	326,00	230,00	191,00	2,53	1,13	1,40
33	HIPERLI	306,00	203,00	187,00	2,42	1,02	1,40
	X	315,80	217,20	191,40	2,54	1,09	1,45
	S	7,95	10,78	5,32	0,14	0,08	0,07

Anexo 8. Reporte del perfil hepático.



Centro Médico
(Una buena opción para el cuidado de su salud)

Muestra :Ratas

Código :000034

Qco :Farmacéutico: Dr. Aldo Tinco Jayo

Fecha :04/12/2023

Valores de los niveles de colesterol, triglicéridos. Ayacucho 2023

	Blanco	C.F. 25 mg/kg	C.F. 50 mg/kg	C.F.100 mg/kg	Atorv.10 mg/kg	Gemf.600 mg/kg	HLD 150 mg/día
Colesterol	13.8	13.5	9.4	5.3	5.4	11.7	27.3
	12.4	11.7	10.3	2.8	10.8	13.7	28.9
	13.9	12.4	9.7	3	8.4	13.2	27.5
	15.5	12.6	9.2	3.6	7.9	12.8	28.5
	13.2	10.6	7.3	4.5	8.5	12.8	26.8
X	13.76	12.16	9.18	3.84	8.2	12.82	27.8
S	1.14	1.08	1.13	1.05	1.92	0.74	0.87
Triglicéridos	76.9	106.8	101.1	70.2	81.6	75.4	108.1
	77.7	103.4	95.3	73.6	84.7	74.5	105.6
	75.4	110.9	94.3	74.4	84.5	79	109.3
	76.4	107.4	93.5	75	84.8	76.5	105.2
	76.8	108.3	95.4	74.2	82.6	76.2	107.4
X	76.64	107.36	95.92	73.48	83.64	76.32	107.12
S	0.84	2.71	3.00	1.9	1.45	1.69	1.72

C.F: Compuesto fenólicos
 Atorv: Atorvastatina
 Gemf: Gemfibrozilo
 HTG: Hiperlipidemia


 Luis U. Mascara García
 BIÓLOGO - MICROBIOLOGO
 C.B.P.: 12224

CENTRO MÉDICO "SEÑAL DE VIDA"
 Esq. Jrs. Quinua y Los Andes - Ayacucho
 ☎ (066) 31-7711 / correo: señaldevida@hotmail.com

Anexo 9. Test de normalidad.

	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Fosfatasa alcalina	0,296	5	0,175	0,925	5	0,562
TGO	0,216	5	0,200*	0,967	5	0,852
TGP	0,260	5	0,200*	0,881	5	0,314
Bilirrubina total	0,170	5	0,200*	0,976	5	0,911
Bilirrubina directa	0,220	5	0,200*	0,896	5	0,390
Bilirrubina indirecta	0,146	5	0,200*	0,982	5	0,945

*. Esto es el umbral mínimo de la significación verdadera.

a. grupo experimental = blanco

b. Corrección de significación de Lilliefors

Anexo 10. Análisis de varianza.

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Colesterol total	Entre grupos	1680,748	6	280,125	199,438	0,001
	Dentro de grupos	39,328	28	1,405		
	Total	1720,076	34			
Triglicéridos	Entre grupos	6477,776	6	1079,629	264,550	0,001
	Dentro de grupos	114,268	28	4,081		
	Total	6592,044	34			
Fosfatasa alcalina	Entre grupos	128295,371	6	21382,562	229,251	0,001
	Dentro de grupos	2611,600	28	93,271		
	Total	130906,971	34			
TGO	Entre grupos	56948,743	6	9491,457	113,186	0,001
	Dentro de grupos	2348,000	28	83,857		
	Total	59296,743	34			
TGP	Entre grupos	61746,171	6	10291,029	227,894	0,001
	Dentro de grupos	1264,400	28	45,157		
	Total	63010,571	34			
Bilirrubina total	Entre grupos	12,446	6	2,074	133,677	0,001
	Dentro de grupos	0,434	28	.016		
	Total	12,880	34			
Bilirrubina directa	Entre grupos	2,561	6	.427	62,235	0,001
	Dentro de grupos	0,192	28	.007		
	Total	2,753	34			
Bilirrubina indirecta	Entre grupos	4,721	6	.787	97,917	0,001
	Dentro de grupos	0,225	28	.008		
	Total	4,946	34			

Anexo 11. Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias del colesterol total.

Grupo experimental	N	Subconjunto para alfa = 0,05			
		1	2	3	4
CF 100mg/kg	5	3,8400			
Atorvastatina	5		8,2000		
CF 50mg/kg	5		9,1800		
CF 25mg/kg	5			12,1600	
Gemfibrozilo	5			12,8400	
Blanco	5			13,7600	
Hiperlipidemia	5				27,6600
Sig.		1,000	.843	.361	1,000

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

Emplea el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

Anexo 12. Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de triglicéridos.

Grupo experimental	N	Subconjunto para alfa = 0,05			
		1	2	3	4
CF 100mg/kg	5	73,4800			
Gemfibrozilo	5	76,3200			
Blanco	5	76,6400			
Atorvastatina	5		83,6400		
CF 50mg/kg	5			95,9200	
Hiperlipidemia	5				107,1200
CF 25mg/kg	5				107,3600
Sig.		.207	1,000	1,000	1,000

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

Emplea el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

Anexo 13. Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de TGO.

Grupo experimental	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
Blanco	5	99,6000			
CF 100mg/kg	5	101,4000			
Gemfibrozilo	5	112,0000	112,0000		
CF 50mg/kg	5	116,8000	116,8000		
Atorvastatina	5		120,8000		
CF 25mg/kg	5			169,6000	
Hiperlipidemia	5				217,2000
Sig.		0,078	0,731	1,000	1,000

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

Emplea el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

Anexo 14. Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de TGP.

Grupo experimental	N	Subconjunto para alfa = 0.05				
		1	2	3	4	5
Blanco	5	64,8000				
CF 100mg/kg	5	69,2000	69,2000			
Atorvastatina	5	78,2000	78,2000	78,2000		
Gemfibrozilo	5		80,8000	80,8000		
CF 50mg/kg	5			89,4000		
CF 25mg/kg	5				129,2000	
Hiperlipidemia	5					191,4000
Sig.		0,052	0,128	0,154	1,000	1,000

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

Emplea el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,000.

Anexo 15. Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de fosfatasa alcalina.

Grupo experimental	N	Subconjunto para alfa = 0.05						
		1	2	3	4	5	6	7
CF 100mg/kg	5	145,8000						
Blanco	5		170,2000					
CF 50mg/kg	5			190,6000				
Atorvastatina	5				233,6000			
Gemfibrozilo	5					272,0000		
CF 25mg/kg	5						295,8000	
Hiperlipidemia	5							315,8000
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

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

Emplea el tamaño de la muestra de la media armónica, $M_h = 5,000$.

Anexo 16. Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de bilirrubina total.

Grupo experimental	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
CF 100mg/kg	5	0,8720			
Blanco	5	1,0380	1,0380		
Atorvastatina	5		1,2000		
Gemfibrozilo	5			1,4540	
CF 50mg/kg	5			1,5100	
CF 25mg/kg	5				2,3600
Hiperlipidemia	5				2,5400
Sig.		0,376	0,404	0,991	0,286

Se observan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos

Emplea el tamaño de la muestra de la media armónica, Mh= 5,000.

Anexo 17. Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de bilirrubina directa.

Grupo experimental	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
Blanco	5	0,3760			
CF 100mg/kg	5	0,3820			
Atorvastatina	5	0,4880			
CF 50mg/kg	5		0,6800		
Gemfibrozilo	5			0,9100	
CF 25mg/kg	5			0,9540	0,9540
Hiperlipidemia	5				1,0900
Sig.		0,359	1,000	0,978	0,165

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

a. Emplea el tamaño de la muestra de la media armónica, $M_h = 5,000$.

Anexo 18. Subconjuntos homogéneos HSD Tukey de las medias de bilirrubina indirecta.

Grupo experimental	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
CF 100mg/kg	5	0,4900			
Gemfibrozilo	5	0,5440	0,5440		
Blanco	5	0,6620	0,6620	0,6620	
Atorvastatina	5		0,7120	0,7120	
CF 50mg/kg	5			0,8300	
CF 25mg/kg	5				1,4060
Hiperlipidemia	5				1,4500
Sig.		0,068	0,079	0,079	0,985

Se observan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos

a. Emplea el tamaño de la muestra de la media armónica, $M_h = 5,000$.

Anexo 19. Matriz de consistencia.

Título: Funcionalidad hepática por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia. Ayacucho – 2023.

Autor: Bach. Carrasco Morales, Liz Rocío.

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología
¿Tendrá funcionalidad hepática los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg? “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia.?	Objetivo general: Evaluar el efecto de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. sobre la función hepática en ratas con hiperlipidemia inducida. Objetivos específicos: ● Determinar la actividad de TGO y TGP en ratas con hiperlipidemia inducida tras la administración de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. ● Determinar la actividad de fosfatasa alcalina en ratas con hiperlipidemia inducida tras la administración de los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. ● Determinar los valores de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta en sangre de ratas con hiperlipidemia inducida tras la administración de compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg.	Los compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. tienen efecto sobre la función hepática en ratas con hiperlipidemia inducida.	Independiente: Compuestos fenólicos de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. Indicadores: Dosis de 25, 50 y 100 mg/kg Dependiente: Funcionalidad hepática Indicadores: Transaminasas (TGO, TGP) Fosfatasa alcalina. Bilirrubina total, directa e indirecta.	Tipo de investigación: Básica explicativa. Muestra vegetal. Tres kilogramos de tallos y hojas de <i>Jatropha macrantha</i> M. Arg. Metodología y recolección de datos. Preparación del extracto. Secado y molienda. Macerado Extracción de compuestos fenólicos Identificación preliminar de compuestos fenólicos. Evaluación de la funcionalidad hepática. Se utilizó 35 ratas Holtzman, de ambos sexos, adultas, en buen estado de salud, de 200 ± 25 g de peso corporal. Se les administró dosis de compuestos fenólicos en dosis de 25, 50 y 100 mg/kg, vía oral, y dieta alta en grasas durante 15 días. Análisis de datos Se utilizó el Software estadístico SPSS v22 para el análisis inferencial. Previo al análisis de varianza, ANOVA, se determinó la distribución normal de los datos mediante el test de Shapiro-Wilk (Anexo 9). Luego se identificaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos mediante ANOVA de un factor (Anexo 10). Finalmente, se identificaron dichas diferencias mediante la prueba post hoc HSD Tukey. En todos los casos se consideró un nivel de significancia de 0,05 para asumir diferencias.

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
RESOLUCIÓN DECANAL N°1017-2024-UNSCH-FCSA-D

BACHILLER:

LIZ ROCIO CARRASCO MORALES

En la ciudad de Ayacucho, siendo las 11:05 de la mañana del día veinte del mes de septiembre del año dos mil veinticuatro, se reunieron en el auditorio de la Facultad de Ciencias de la Salud los docentes miembros del jurado evaluador, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: **Funcionalidad hepática por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. "huanarpo macho" en ratas con inducción de hiperlipidemia. Ayacucho – 2023**; presentando por la bachiller **LIZ ROCIO CARRASCO MORALES**, para optar el título profesional de Químico farmacéutico. Los miembros del jurado de sustentación conformado por:

Presidente	: Prof. Edgar Cárdenas Landeo (Delegado por el Decano)
Jurados	: Prof. Edgar Cárdenas Landeo
	: Prof. Kirianova Godoy Bautista
4to jurado	: Prof. Tania Mendoza Almeida
Asesor	: Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo
Secretario Docente	: Prof. Edith Eveling Conislla Cáceres

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

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

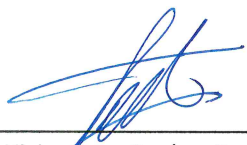
El presidente invita a la sustentante a abandonar el auditorio para que puedan proceder con la calificación.

RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN FINAL

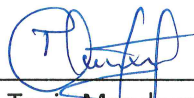
JURADOS	Texto	Exposición	Preguntas	P. final
Prof. Edgar Cárdenas Landeo	17	15	14	15
Prof. Kirianova Godoy Bautista	16	15	12	14
Prof. Tania Mendoza Almeida	17	16	14	16
PROMEDIO FINAL				15

De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar a la bachiller **LIZ ROCIO CARRASCO MORALES**; quien obtuvo la nota final de quince (15), por el cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del

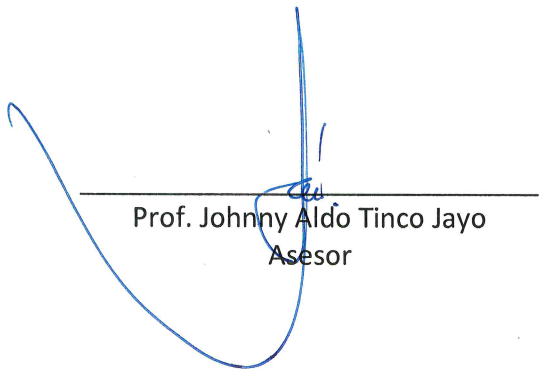
presente, siendo las de la 12:30 de la tarde, se da por concluído el presente acto académico.



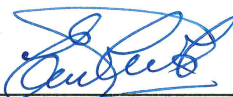
Prof. Kirianova Godoy Bautista
Miembro



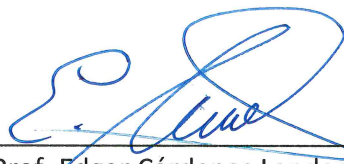
Prof. Tania Mendoza Almeida
Miembro



Prof. Johnny Aldo Tinco Jayo
Asesor



Prof. Edith E. Conislla Cáceres
Secretaria docente



Prof. Edgar Cárdenas Landeo
Presidente-jurado



UNSCH

FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA



CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD SEGUNDA INSTANCIA:
TESIS DE PREGRADO

(C°34-2024-EPFB-UNSCH)

La que suscribe, directora de escuela y docente instructor en segunda instancia de Tesis de Pregrado, luego de verificar la originalidad de la tesis de la Escuela profesional de Farmacia y bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en representación de la decana y delegada por Resolución Decanal N° 077-2021-UNSCH-FCSA/D, deja constancia que el trabajo de tesis titulado:

Funcionalidad hepática por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. “huanarpo macho” en ratas con inducción de hiperlipidemia. Ayacucho – 2023

Presentado por: Bach. Liz Rocio Carrasco Morales.

Ha sido sometido al análisis mediante el sistema TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de **19% de índice de similitud.**

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13° del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de pregrado de la UNSCH. Por tanto, **ES PROCEDENTE** conceder la Constancia de originalidad en segunda instancia.

Ayacucho, 03 de setiembre del 2024



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

Mg. Maricela López Sierralta
DIRECTORA
Docente. Instructor
Segunda instancia

cc.
Archivo.

Funcionalidad hepática por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. "huanarpo macho" en ratas con inducción de hiperlipidemia. Ayacucho – 2023

por Liz Rocio Carrasco Morales

Fecha de entrega: 03-sep-2024 09:35a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2443890055

Nombre del archivo: Tesis_Liz_Rocio_Carrasco_Morales.pdf (3.18M)

Total de palabras: 14861

Total de caracteres: 81164

Funcionalidad hepática por efecto de los compuestos fenólicos de *Jatropha macrantha* M. Arg. "huanarpo macho" en ratas con inducción de hiperlipidemia. Ayacucho – 2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

12%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	10%
2	repositorio.unsch.edu.pe Fuente de Internet	5%
3	repositorio.unesum.edu.ec Fuente de Internet	1%
4	docplayer.es Fuente de Internet	1%
5	pdfcoffee.com Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Universidad Nacional Intercultural de la Amazonía Trabajo del estudiante	<1%
7	archive.org Fuente de Internet	<1%
8	hdl.handle.net	

Fuente de Internet

<1 %

9

axoncomunicacion.net

Fuente de Internet

<1 %

10

www.eajournals.org

Fuente de Internet

<1 %

11

Llorenç Caballería Rovira, Pere Torán
Montserrat, María Antonia Auladell Llorens,
Guillem Pera Blanco. "Esteatosis hepática no
alcohólica. Puesta al día", Atención Primaria,
2008

Publicación

<1 %

12

idus.us.es

Fuente de Internet

<1 %

13

Submitted to Universidad Wiener

Trabajo del estudiante

<1 %

14

www.elsevier.es

Fuente de Internet

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo