

**UNIVERSIDAD INCA
GARCILASO DE LA VEGA**



**FACULTAD DE CIENCIAS
FARMACÉUTICAS
Y BIOQUÍMICA**

**“EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *MYRIOPTERIS AUREA*
(CUTI-CUTI) EN DAÑO HEPÁTICO AGUDO INDUCIDO CON
PARACETAMOL EN RATAS”**

**Tesis para optar al Título Profesional de Químico
Farmacéutico y Bioquímico**

TESISTA:

**LUIS DEMETRIO ASTOHUILLCA DE LA CRUZ
EDWIN EMERSON NUÑEZ TAMAY**

ASESOR:

DRA Q.F. HEDDY TERESA MORALES QUISPE

**LIMA – PERÚ
2017**

TÍTULO:

**“EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *MYRIOPTERIS AUREA*
(*CUTI-CUTI*) EN DAÑO HEPÁTICO AGUDO INDUCIDO CON
PARACETAMOL EN RATAS”**

DEDICATORIA

La presente Tesis está dedicado a Dios, mis padres y familia porque ellos siempre estuvieron a mi lado brindándome su apoyo y sus consejos para hacer de mí una mejor persona y poder lograr uno de mis más grandes objetivos de realizarme como profesional.

Edwin y Luis

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, por darme la oportunidad de realizar los estudios universitarios y permitirme ser mejor persona y profesional

A mi asesora de tesis Dra. Q.F. Teresa Morales Quispe por sus sabias enseñanzas y permitirme ser analista, crítico e investigador en el desarrollo del presente trabajo de investigación

Los Autores

ÍNDICE GENERAL

Dedicatoria

Agradecimientos

Índice de Tablas

Índice de Figuras

Índice de Anexos

Resumen

Abstract

Introducción..... 1

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 3

1.1. Descripción de la realidad problemática 3

1.2. Formulación del problema 5

1.2.1. Problema general 5

1.2.2. Problemas específicos 5

1.3. Objetivos de la investigación 6

1.3.1. Objetivo general 6

1.3.2. Objetivos específicos 6

1.4. Justificación de la investigación 6

1.5. Limitaciones de la investigación..... 7

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO 8

2.1. Estado del arte..... 8

2.1.1. El hígado sus funciones 8

2.1.2. Enfermedades del hígado 9

2.1.3. Pruebas de función hepática..... 12

2.1.4. Terapias para enfermedades hepáticas específicas 16

2.1.5. Tratamiento de las complicaciones de la enfermedad hepática..... 17

2.1.6. *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) 18

2.1.7. Especies vegetales con actividad hepatoprotectora 22

2.1.8. Tamizaje fitoquímico 24

2.2. Antecedentes de la investigación..... 25

2.2.1. Antecedentes nacionales 25

2.2.2. Antecedentes internacionales	29
2.3. Bases Legales	31
2.3.1. Normas nacionales	31
2.3.2. Normas internacionales	32
2.4. Formulación de Hipótesis	33
2.4.1. Hipótesis general	33
2.4.2. Hipótesis específicas	33
2.5. Definición de términos básicos	33
CAPITULO III. METODOLOGÍA	36
3.1. Tipo y Nivel de Investigación	36
3.1.1. Tipo de la investigación.....	36
3.1.2. Diseño de la investigación	36
3.2. Población y Muestra	37
3.3. Equipos, Materiales y Reactivos	37
3.4. Procedimiento Experimental	38
3.4.1. Recolección y preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti)	38
3.4.2. Determinación de los principales grupos de Metabolitos secundarios	39
3.4.3. Determinación de la actividad hepatoprotectora	40
CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	42
4.1. Técnicas de procesamiento, análisis de datos y resultados	42
4.1.1. Técnica de procesamiento de datos	42
4.1.2. Análisis de datos y resultados.....	42
4.2. Discusión de los resultados	50
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	52
5.1. Conclusiones	52
5.2. Recomendaciones	53
Referencias Bibliográficas	54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 01	Significancia clínica de las pruebas bioquímicas hepáticas.	15
Tabla N° 02	Compuestos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) y sus fracciones (evaluación cualitativa, de acuerdo a colores de reacción o precipitación)	42
Tabla N° 03	Valores medios de variables de perfil hepático en suero sanguíneo de ratas según tratamientos	43
Tabla N° 04	Valores medios de variables bioquímicos en suero sanguíneo de ratas según tratamiento	46
Tabla N° 05	Valores medios y porcentajes de variación del peso corporal en la evaluación del efecto Hepatoprotector del Cuti- Cuti en ratas.	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 01	Valores medios de albúmina en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.	44
Figura N° 02	Valores medios de Proteínas Totales en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.	44
Figura N° 03	Valores medios de TGO en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.	45
Figura N° 04	Valores medios de TGP en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.	45
Figura N° 05	Valores medios de Fosfatasa Alcalina en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.	46
Figura N° 06	Valores medios de Colesterol Total en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.	47
Figura N° 07	Valores medios de Triglicéridos en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.	47
Figura N° 08	Valores medios de Glucosa en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.	48
Figura N° 09	Valores medios del Peso Corporal de ratas luego de 5 días de tratamiento en la evaluación del efecto Hepatoprotector.	49

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N° 1	Matriz de Consistencia	60
Anexo N° 2	Clasificación taxonómica.....	62
Anexo N° 3	Testimonios fotográficos	63

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo de investigación fue determinar en qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) tiene efecto hepatoprotector en daño hepático agudo inducido en ratas. El tipo de estudio fue experimental, prospectivo, longitudinal. El estudio del efecto hepatoprotector se realizó según el método de Ochoa, se evaluó en ratas inducido a toxicidad hepática aguda con paracetamol a dosis de 200 mg/Kg de peso corporal administrado por vía intraperitoneal una vez al día durante 5 días, la dosis del extracto fue de 150, 300 y 500 mg/kg administrado por vía per oral durante 5 días. Los resultados indicaron que la toxicidad inducida con paracetamol aumentaron los niveles séricos de TGO, TGP y fosfatasa alcalina; disminuyó los niveles de proteínas totales, luego de los tratamientos con el extracto hidroalcohólico de las hojas de Cuti Cuti disminuyó los niveles significativamente ($p < 0,05$) de TGO, TGP y fosfatasa alcalina, mientras que aumentó los niveles de proteínas totales, no hubo variación significativa de los valores de albúmina, colesterol total y triglicéridos, mientras que si disminuyó los valores de glucosa sérica ($p < 0,05$), el peso corporal aumentó ligeramente durante el tiempo de tratamiento, el mejor efecto hepatoprotector del extracto de Cuti Cuti fue con la dosis de 500 mg/kg. Probablemente el responsable del efecto hepatoprotector se debe a los taninos y flavonoides hallados en el extracto. Concluyéndose que en las condiciones experimentales el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) tienen efecto hepatoprotector en ratas inducidas a toxicidad hepática aguda.

Palabras clave: Cuti Cuti, *Myriopteris aurea*, hepatoprotector, extracto.

ABSTRAC

The objective of the present research was to determine the extent to which the hydroalcoholic extract from the leaves of *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) will have a hepatoprotective effect on acute liver damage induced in rats. The type of study was experimental, prospective, and longitudinal. Study of the hepatoprotective effect was performed according to the Ochoa method, was evaluated in rats induced acute hepatic toxicity with paracetamol at doses of 200 mg / kg of body weight administered intraperitoneally once daily for 5 days, the dose of extract Were 150, 300 and 500 mg / kg administered orally for 5 days. The results indicated that toxicity induced with paracetamol increased serum levels of SGOT, TGP and alkaline phosphatase; Decreased total protein levels, after treatments with the hydroalcoholic extract of Cuti Cuti leaves decreased significantly ($p < 0.05$) levels of TGO, TGP and alkaline phosphatase, while increasing total protein levels, not There was a significant variation in the values of albumin, total cholesterol and triglycerides, whereas if serum glucose values ($p < 0.05$) were decreased, body weight increased slightly during treatment time, the best hepatoprotective effect of Cuti extract Cuti was at the dose of 500 mg / kg. Probably responsible for the hepatoprotective effect of must to the tannins and flavonoids found in Cuti Cuti extract. It is concluded that under the experimental conditions the hydroalcoholic extract of the leaves of *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) have hepatoprotective effect in rats induced to acute hepatic toxicity.

Key words: Cuti Cuti, *Myriopteris aurea*, hepatoprotective, extract.

INTRODUCCIÓN

El estudio y uso de sustancias activas con fines terapéuticos de origen natural, en especial las de origen vegetal, es abordado por las ciencias farmacéuticas por su potencial desarrollo terapéutico, comercial o industrial. Beltrán escribe que “la patología hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una patología hepática muy común en el mundo y la principal en países occidentales, en comparación con décadas pasadas, la prevalencia de la EHGNA se incrementó de 2,8% a 46% y está asociada la obesidad y diabetes a nivel mundial ¹

Por su parte Arroyo escribe que “la cirrosis hepática es uno de los principales problemas de salud en el mundo, debido a su alta morbilidad y mortalidad. Según Arroyo et al; escribe que “en algunos países de América Latina, como Chile y México, la cirrosis hepática ocupa entre el 50 y 60 lugar como causa de muerte general. Asimismo, en un estudio en el Perú, en el año 2004, los años de vida saludables perdidos (AVISA) por cirrosis fue de 76 510 años entre hombres y mujeres de personas mayores de 15 años ²

Ladero 2015; indica que el hígado es el gran laboratorio central del organismo; sin sus funciones de síntesis y depuración, la vida terminaría en pocas horas, como demuestran de forma dramática los casos de hepatitis viral fulminante o de intoxicación suicida por paracetamol. Afortunadamente, el hígado posee una gran reserva funcional, tiene una notable capacidad de regenerarse y resiste agresiones que para otros órganos serían demoledoras. A cambio, su posición central en el organismo, tanto anatómica como fisiológica, lo expone a las consecuencias de enfermedades que inicialmente no le afectan, entre las que destacan, de forma significativa, las cardiovasculares ³

Por otro lado, podemos indicar que el uso de la fitoterapia está en aumento y ha permitido el empleo de extractos de plantas medicinales en el tratamiento de diferentes patologías, unas veces como excipientes, emolientes o demulcentes incluidos en formulaciones farmacéuticas, y otras aportando directamente sustancias farmacológicamente activas. Por ello es importante la contribución en el incremento del conocimiento sobre extractos provenientes de plantas medicinales, así como los procesos y procedimientos a emplear en el tratamiento

de este material natural. Es muy importante realizar este tipo de trabajos, en torno al aprovechamiento de los metabolitos secundarios de las plantas, y así darle un carácter más científico a nuestra medicina tradicional.

Estas bases teóricas fueron complementadas por otras experiencias que han permitido orientar la propuesta de buscar nuevas alternativas de tratamiento mediante el uso de productos naturales como es nuestro caso las hojas *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti), especies vegetales empleadas para usos medicinales, entre ellas en tratamiento empírico como la diabetes mellitus.

Para determinar el efecto hepatoprotector se diseñó una metodología de estudio pre clínico in vivo, empleando técnicas y métodos sustentados en estudios previos de investigaciones nacionales e internacionales que garantizan la confiabilidad de los datos obtenidos. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, experimental del tipo casos y controles, estuvo orientada a evaluar el perfil hepático; transaminasas (TGO, TGP), fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina, otras variables bioquímicas como colesterol total, triglicéridos, glucosa y variación de peso corporal. Se empleó el método de inducción de toxicidad hepática aguda inducido con paracetamol. Luego de la aplicación del diseño y metodología se puede evidenciar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico en estudio.

El presente trabajo pretende ser un aporte en los avances de la medicina tradicional, ya que la validación de la actividad hepatoprotectora del extracto en estudios permitirá incluirla como alternativa fitoterapéutica, en problemas de salud que afecta a la población sobre todo a la población de menos acceso al tratamiento y además contribuir al desarrollo de nuestro país, dado que el cultivo de la especie *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti), es de importancia en la economía peruana, con una gran perspectiva de crecimiento en el mercado. A largo plazo se esperaría un impacto positivo a nivel de producción de su cultivo.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

Se ha descrito que en presencia de un diagnóstico de hepatopatía aguda o crónica los pacientes son tratados con fármacos pero también deciden utilizar medicina alternativa como tratamiento coadyuvante. Muchos estudios han descubierto compuestos que presentan efectos protectores hepáticos y cuyo uso sería fundamental en diversas patologías como las hepatopatías inducidas por fármacos, hepatopatías virales, entre otras.

La enfermedad hepática crónica y la cirrosis producen alrededor de 35.000 muertes cada año en los Estados Unidos; la cirrosis es la novena causa de muerte y es responsable del 1,2% de todas las muertes, muchos pacientes mueren de la enfermedad en la quinta o sexta década de vida; por otro lado, en forma anual, 2000 muertes adicionales se atribuyen a insuficiencia hepática fulminante (FHF); la FHF puede causar hepatitis viral (por Ej., Hepatitis A y B), fármacos (por ejemplo, acetaminofén), toxinas (por ejemplo, *Amanita phalloides*), hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson y otras menos comunes. Asimismo las causas criptogénicas son responsables de un tercio de los casos fulminantes. Las personas con el síndrome de FHF tienen una tasa de mortalidad del 50-80% a menos que sean recuperados por trasplante hepático.⁴ Arroyo escribe que “la cirrosis hepática es uno de los principales problemas de salud en el mundo, debido a su alta morbilidad y mortalidad. Las tasas de defunción más elevadas se registran en Moldavia (91 por 100 000 habitantes) y Hungría (85 por 100 000), mientras que las cifras más bajas, entre 3 y 5 por 100 000 habitantes, corresponden a Irlanda,

Colombia, Holanda, Singapur, Israel y Noruega”⁵ Así mismo; en algunos países de América Latina, como Chile y México, la cirrosis hepática ocupa entre el 50 y 60 lugar como causa de muerte general, Según Arroyo et al 2012, indica que la cirrosis hepática en el Perú ocupa el quinto lugar como causa de mortalidad y segundo como morbilidad, siendo consecuencia de la intoxicación con alcohol, infecciones virales, cáncer, fármacos, entre otros.

El estudio de hepatopatías en modelos animales se realiza mediante la administración crónica con tetracloruro de carbono, acetaminofén y etanol ⁵ Por otro lado Hañari escribe que “La hepatotoxicidad tiene relación con la disfunción o daño asociado a una sobredosis de drogas o xenobióticos, el hígado es altamente susceptible a efectos adversos de los xenobióticos propios de su rol principal en el metabolismo y excreción, el daño producido al hígado es una complicación de casi todos los medicamentos prescritos, los resultados de la hepatotoxicidad resultan de la toxicidad directa de los principios activos, sus metabolitos reactivos o de la respuesta inmune que afecta a los hepatocitos, células epiteliales biliares, y vasculatura hepática, la toxicidad hepática ha sido una de las razones más frecuentes de reportes de seguridad en farmacovigilancia y causas de retiro de medicamentos aprobados en el mercado, más de 900 drogas han sido implicadas como una causa de daño hepático, los fármacos representan el 5% de hospitalizaciones, 10% casos de por hepatitis aguda, 50% por falla hepática aguda y la enfermedad hepática crónica representa aproximadamente el 2% en 17 países, con 40 000 muertes por año.⁶

Cuti-Cuti es una planta que se encuentra distribuida desde Colombia y sur del Perú hasta Chile, Argentina, y centro de Brasil; crece en las oquedades de rocas en lugares usualmente húmedas y sombrosos, desde hace muchos años la gente del altiplano la utiliza como una medicina para la diabetes preparándola como una infusión, aunque todavía falta mucha investigación relacionada con su efecto hipoglucemiante y su inocuidad”.⁷ Existen fármacos estándares para el tratamiento de la hepatotoxicidad, con reconocidos efectos adversos y acceso limitado debido a su costo. Sin embargo es necesario investigaciones que permitan incorporar productos

naturales alternativos de bajo costo, que puedan ser una opción terapéutica en el tratamiento de enfermedades hepáticas con la menor cantidad de efectos adversos. Para este fin es necesario promover investigaciones que busquen obtener productos a base de materia prima vegetal. Para ello, es necesario investigaciones en modelos animales de experimentación, para generar sustratos científicos que posteriormente permitan el uso en seres humanos.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. PROBLEMA GENERAL

1. ¿En qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) tendrán efecto hepatoprotector en daño hepático agudo inducido en ratas?

1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS

1. ¿En qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) afectará el perfil hepático en ratas?
2. ¿En qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) afectará el peso corporal e indicadores bioquímicos en ratas?
3. ¿Cuáles podrían ser los posibles metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) responsables del efecto hepatoprotector en ratas?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

1. Determinar en qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cutí-Cutí) tendrán efecto hepatoprotector en daño hepático agudo inducido en ratas.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar en qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cutí-Cutí) afectará el perfil hepático en ratas.
2. Determinar en qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cutí-Cutí) afectará el peso corporal e indicadores bioquímicos en ratas.
3. Determinar cuáles serían los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cutí-Cutí) posiblemente responsables del efecto hepatoprotector en ratas.

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo pretende contribuir con el conocimiento sobre el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cutí-Cutí) en ratas con inducción a daño hepático agudo, contribuyendo así a dar una respuesta al aumento de reacciones adversas disponibles en los esquemas actuales de tratamiento proponiendo una nueva alternativa de tratamiento. Se pretende proporcionar evidencias científicas sobre el uso terapéutico de las sustancias en estudio a la población y orientar su producción con fines terapéuticos. Serán beneficiados con los resultados del presente proyecto la población en general, en especial a los pacientes que sufren de enfermedades hepáticas, al brindar sustento científico sobre el uso seguro de la planta en estudio. También los productores y comercializadores de la *Myriopteris aurea* (Cutí-

Cuti) se benefician con el estudio porque al demostrar su efectividad se generará más demanda de compra.

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

1. **Limitación Interna:** La presente investigación limita sus resultados en la medida que los datos obtenidos son válidos sólo para la muestra en estudio no pudiendo extenderse a otras muestras similares sin el control de las variables en estudio.
2. **Limitación externa:** Referidas en torno a lo siguiente; disponibilidad presupuestaria y la obtención de recursos económicos para la ejecución del programa experimental y otros recursos materiales, disponibilidad de tiempo para recolección de datos y búsqueda de información, así como establecer las coordinaciones administrativas a fin de aplicar la variable independiente.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ESTADO DEL ARTE

2.1.1. EL HÍGADO SUS FUNCIONES

El hígado es la víscera más grande del cuerpo humano y ocupa un lugar central de su anatomía. Aunque tiene el mismo origen embrionario que el tubo digestivo, sus funciones son múltiples y diversas. Además de producir la bilis, el hígado fabrica numerosas proteínas, regula el metabolismo de las grasas y la concentración de la glucosa en la sangre, almacena algunas vitaminas, depura la sangre de los gérmenes que consiguen entrar en ella desde el tubo digestivo y es el órgano clave en el metabolismo y la eliminación de la mayor parte de los medicamentos y de los tóxicos que penetran en el organismo, especialmente si lo hacen por la vía oral, como es el caso de la mayoría. Así pues, el hígado es el gran laboratorio central del organismo; sin sus funciones de síntesis y depuración, la vida terminaría en pocas horas, como demuestran de forma dramática los casos de hepatitis viral fulminante o de intoxicación suicida por paracetamol. Afortunadamente, el hígado posee una gran reserva funcional, tiene una notable capacidad de regenerarse y resiste impávido agresiones que para otros órganos serían demoledoras. A cambio, su posición central en el organismo, tanto anatómica como fisiológica, lo expone a las consecuencias de enfermedades que inicialmente no le afectan, entre las que destacan, de forma significativa, las cardiovasculares. De entre las múltiples peculiaridades del hígado, hay que destacar las de su riego sanguíneo. El hígado es un filtro interpuesto entre el intestino y el resto del organismo, de ahí que su estructura sea

similar en todo el órgano. Toda la sangre procedente del tubo digestivo, el páncreas y el bazo confluye en un solo vaso sanguíneo, la vena porta, que desemboca en el hígado, donde la sangre se depura. Pero esta sangre es venosa, pobre en oxígeno, y aunque representa el 70% del aporte sanguíneo hepático, debe ser complementada por la sangre que aporta la arteria hepática, rica en oxígeno y en nutrientes elemental. Ambos flujos sanguíneos se juntan y circulan a través de una rica red de capilares modificados, los sinusoides hepáticos, que poco a poco van confluyendo y acaban formando cuatro venas, denominadas venas supra hepáticas, que emergen de la superficie superior del hígado y desembocan en la vena cava inferior poco antes de que ésta lo haga a su vez en la aurícula derecha del corazón. En este capítulo se desglosan las complejas relaciones entre el hígado, el corazón y el sistema vascular, especialmente en situaciones de enfermedad. Las enfermedades cardíacas repercuten sobre el hígado y las enfermedades hepáticas pueden alterar la dinámica circulatoria. La enfermedad hepática puede condicionar el uso de los medicamentos propios de las enfermedades cardíacas y, en ocasiones, estos medicamentos son dañinos para un hígado que estaba previamente sano.⁸

2.1.2. ENFERMEDADES DEL HÍGADO

a. Patología hepática y alcohol

La función hepática normal se interrumpe cuando el hígado tiene que eliminar cantidades importantes de alcohol, lo que causa un desequilibrio químico, cuando el hígado tiene que eliminar alcohol continuamente, las células del hígado se destruyen o se alteran por infiltración de grasa, se inflaman (hepatitis alcohólica) o sufren fibrosis o cicatrices extensas e irreversibles (cirrosis). La cirrosis hepática suele conducir a cáncer de hígado. Las fases en la enfermedad hepática por alcohol; la Primera fase: Hígado graso (entidad benigna y reversible con la abstinencia); Segunda fase: Hepatitis alcohólica leve (alteración de los análisis del hígado: aumento de GGT y de transaminasas con incremento de vez y media o dos veces la AST respecto a la ALT; puede revertir con la abstinencia). Hepatitis alcohólica grave (es más infrecuente, pero puede producir la

muerte). Tercera fase: Cirrosis (irreversible; ocurre en el 20% de las personas que beben más de 150 gramos diarios de alcohol durante más de diez años)⁹

b. Patología hepática grasa no alcohólica (EHGNA)

La acumulación de grasa en el hígado es conocido como hígado graso. Hace un tiempo se pensaba que el hígado graso sólo se producía en personas que tomaban cantidades excesivas de alcohol de manera continuada, sin embargo, en 1980, un grupo de científicos estadounidenses describieron en una serie de pacientes que no tomaban alcohol y presentaban patología hepática caracterizada por la presencia de depósitos anormales de grasa que se acumulaban en las células hepáticas, los que se observan en los pacientes alcohólicos, se demostraba así que el hígado graso puede aparecer también en personas que no abusan del alcohol. Se pensaba que el hígado graso no relacionado con el alcohol era un trastorno totalmente benigno; en cambio, sin embargo se sabe que algunos pacientes, alrededor de un 25-30%, pueden desarrollar otras enfermedades del hígado más graves como la esteatohepatitis (hígado graso con inflamación), que puede llegar a producir una cirrosis hepática.⁹

c. Enfermedad Cirrosis hepática

Etimológicamente, cirrosis procede del griego y significa duro. El nombre de cirrosis hepática se debe a que los médicos antiguos se percataron del aumento de la consistencia del hígado. Con el pasar del tiempo se fue conociendo que la dureza del órgano se produce debido a una alteración que es fundamental para que se desarrolle la cirrosis: la fibrosis hepática, responsable de todas las alteraciones ligadas a esta enfermedad. La fibrosis consiste en el depósito de colágeno en el hígado, el mismo material que se produce en las cicatrices y, para que hacer el diagnóstico de cirrosis, tiene que tener ciertas características: que delimite nódulos, es decir, que aisle áreas de tejido hepático, alterando la arquitectura del órgano y dificultando la relación entre los hepatocitos y los finos vasos sanguíneos a través de los cuales ejercen su función de síntesis y depuración y también con los que le aportan su nutrición.⁹

d. La enfermedad Ictericia

La ictericia se manifiesta por coloración amarillenta en la piel y mucosas debido a un depósito anormal de bilirrubina en estos tejidos. La sustancia bilirrubina deriva del pigmento rojo de la hemoglobina que aparece tras la destrucción de los glóbulos rojos, el aumento de la bilirrubina es el resultado de una alteración de determinadas funciones del hígado que hace difícil la eliminación del pigmento a la bilis.⁹

e. La enfermedad Ascitis

La acumulación de líquido en el abdomen es conocido como ascitis. Mayormente se produce como consecuencia de una enfermedad del hígado, generalmente la cirrosis hepática; aunque, puede aparecer como consecuencia de enfermedades cardíacas, renales, tumores malignos con metástasis en peritoneo (membrana que envuelve los órganos intra abdominales) e infecciones peritoneales (especialmente la tuberculosis). Con frecuencia la causa de la ascitis es fácilmente diagnosticada mediante la exploración del paciente por el médico o tras unos análisis rutinarios a veces el diagnóstico de la causa de la ascitis es difícil precisando exploraciones dirigidas a observar los órganos intra abdominales y el peritoneo (laparoscopia) y biopsia peritoneal.⁹

f. La enfermedad Encefalopatía hepática

El término de encefalopatía hepática se refiere a un trastorno mental que aparece como consecuencia de un mal funcionamiento hepático. Usualmente se caracteriza por la alteración de las funciones cognitivas, como son la capacidad de razonar, estar despierto, mantener la atención o controlar el movimiento de las manos, y es variable en función de la intensidad de la encefalopatía. La principal manifestación es la disminución del nivel de conciencia. Entre ellas, las manifestaciones neurológicas suelen ser episódicas, aparecen de forma brusca, duran unos días y desaparecen tras el tratamiento. Habitualmente esta forma de encefalopatía aguda está precipitada por algún factor, como una infección, estreñimiento o una hemorragia digestiva. En ocasiones las manifestaciones neurológicas pueden ser persistentes y leves. Las manifestaciones neurológicas de la

encefalopatía hepática suelen consistir en dificultad para concentrarse y mantener la atención, mientras que en las formas graves aparece coma.⁹

g. Cáncer Hepático

El término de cáncer de hígado o cáncer hepático es una enfermedad en la que las células del hígado se hacen anormales, crecen sin control y forman un tumor. Debido a una acumulación de cambios o mutaciones en su ADN, la célula normal pasa a convertirse en célula tumoral. Cuando esto ocurre, la célula muere o repara ese daño con el fin de no perpetuar los errores genéticos, pero en otras ocasiones las células siguen con vida y se multiplican ajenas a los mecanismos que regulan el control del crecimiento celular, lo cual da lugar al cáncer. Con frecuencia suelen ser capaces de emigrar a otros lugares a través de la sangre o de la linfa y pueden empezar a proliferar en un lugar diferente y provocar metástasis. En el hígado están presentes diferentes tipos de células, por lo que pueden surgir distintos tipos de tumores. El más común es el carcinoma hepatocelular, denominado también hepatocarcinoma o hepatoma porque proviene de los hepatocitos, que son el tipo principal de célula del hígado. La cirrosis hepática es el factor más importante para el desarrollo de un tumor hepático maligno. En España, y en países desarrollados, más del 90% de los tumores hepáticos ocurren en pacientes que padecen de cirrosis. Actualmente, el tratamiento de las otras complicaciones de la cirrosis ha mejorado sustancialmente, los tumores hepáticos se han convertido en la primera causa de muerte en estos pacientes. El riesgo de desarrollar tumores hepáticos no es el mismo en todas las causas de cirrosis, es mayor en los pacientes en los que la cirrosis es consecuencia de una hemocromatosis genética (acumulación incontrolable de hierro), seguida de las producidas por los virus de la hepatitis C o B, el alcohol y la cirrosis biliar primaria.⁹

2.1.3. PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

La alteración de Pruebas de Función Hepática (PFH) tiene gran difusión en la práctica clínica y la literatura médica. Sin embargo estas expresiones pueden ser imprecisas y conllevar a errores conceptuales debido a que las PFH no reflejan con precisión la función del hígado, pueden estar alteradas

por enfermedades extra hepáticas o pueden ser normales en pacientes con hepatopatía avanzada. A pesar de estas limitaciones son utilizadas en la práctica clínica por las siguientes razones:

- 1) Proporcionan un método no invasivo para la detección de enfermedades hepáticas
- 2) Pueden ser utilizadas para valorar la eficacia de tratamientos (por ejemplo los inmunosupresores en la hepatitis autoinmune) o monitorizar la evolución de las enfermedades del hígado
- 3) Pueden ayudar a establecer valores pronósticos de hepatopatías crónicas como es el caso de la clasificación de ChildPugh, la determinación del MELD o los índices de fibrosis hepática. Las Pruebas de Función Hepática engloban a una serie de determinaciones analíticas, frecuentemente utilizadas en la práctica clínica, tales como las aminotransferasas, enzimas de colostasis (fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa), bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina, representando estos dos últimos parámetros una aproximación a la función sintética del hígado. Describimos brevemente sus características más importantes¹⁰

a. Transaminasas o Aminotransferasas: Las enzimas más frecuentemente determinadas son la alanino aminotrasferasa (ALT o transaminasa glutámico pirúvica sérica GPT) y la aspartato aminotransferasa (AST o transaminasa glutámico oxalacética sérica GOT). La enzima ALT se encuentra predominantemente en el parénquima hepático, la enzima AST se encuentra en diferentes localizaciones además del hígado tales como el miocardio, el músculo esquelético, páncreas y pulmones, siendo por lo tanto menos específico que la ALT para enfermedades hepáticas. El aumento de los niveles séricos de transaminasas suele indicar una lesión o necrosis de los hepatocitos; sin embargo la magnitud de dicha elevación no se correlaciona con la gravedad o extensión de la misma y generalmente no tiene un valor pronóstico. La proporción sérica AST/ALT suele tener un valor de 0,8. En ocasiones la variación del mismo puede sugerirnos un determinado origen, de tal manera que la presencia de una relación AST/ALT de al menos 2:1

es sugestiva de hepatopatía alcohólica, y una relación AST/ALT > 1 puede sugerir la presencia de cirrosis hepática establecida en pacientes con hepatopatía crónica viral.

b. Colestasis: Fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT). La enzima GGT está presente en los hepatocitos y epitelio biliar, la FA se localiza en el hígado, hueso, intestino y placenta, de manera que su elevación puede ser producto de la alteración en dichos órganos o por gran estímulo de los mismos, como ocurre en las mujeres embarazadas en las que pueden doblarse sus valores o en los adolescentes en crecimiento que pueden triplicar los valores normales séricos. La utilidad de la determinación de ambas enzimas proviene del hecho de que una elevación simultánea de ambas refleja un estado de colestasis.

c. La Bilirrubina: Es producto de la degradación en el catabolismo de la hemoglobina que está presente en el suero de manera no conjugada (bilirrubina indirecta, liposoluble), o conjugada (bilirrubina directa, hidrosoluble) una vez metabolizada en el retículo endoplásmico liso del hepatocito debido a la intervención de la glucuroniltransferasa. Su elevación puede deberse a etiologías y mecanismos muy dispares, que engloban desde alteraciones en la captación y transporte intrahepatocitario del pigmento, problemas en la glucuronoconjugación o alteraciones en la excreción.

d. Tiempo de Protrombina: Este indicador aporta información acerca de la función sintética del hígado ya que depende de la actividad de los factores de coagulación de la vía extrínseca (II, V, VII y X) sintetizados en el hígado. La prolongación del tiempo de protrombina incluye:

Investigación del déficit de vitamina K que puede ser motivada por malnutrición, mala absorción intestinal (incluido el déficit de sales biliares secundario a una obstrucción biliar) o uso de antibióticos. 2) Tratamiento anticoagulante oral.

Coagulopatía de consumo o déficit congénito de los factores de coagulación. En insuficiencia hepática aguda, puede valorarse la función sintética del hígado midiendo el tiempo de protrombina o controlando los niveles de factor VII al tener una semivida más corta que el resto de factores de coagulación.

e. Albúmina: Se sintetiza en el hígado con una vida media de 20 días por lo que no es útil como indicador de síntesis hepática en el fallo hepático agudo. La albúmina pueden estar disminuidos en pacientes con cirrosis hepática, sin embargo existen otras muchas causas extra hepáticas que pueden afectar sus niveles séricos, como la desnutrición, neuropatías, enteropatías, síndrome nefrótico o trastornos hormonales. La hipoalbuminemia no es un indicador específico de disfunción hepática aunque puede utilizarse como indicador pronóstico en los pacientes con cirrosis hepática.

Tabla N°1: Significancia clínica de las pruebas bioquímicas hepáticas¹¹

PRUEBAS	LÍMITES NORMALES	HEPATOPATÍAS ASOCIADAS	ORIGEN EXTRAHEPÁTICO
Aminotransferasa	10-55 UI/L	Alteraciones leves o moderadas	Rara vez fuera del hígado
Fosfatasa alcalina	45-115 UI/L	Tipos de hepatopatías: eje colestasis extra hepática	Huesos, intestino, riñón, sangre
Gammaglutamil-transpeptidasa	0-30 UI/L	Hepatotoxicidad alcohólica y medicamentosa	Riñón, vaso, páncreas, pulmón sangre
Bilirrubina	0-1 mg/dL	Alteraciones hepáticas eje hepatitis	Hemoglobina, lesión muscular
Tiempo de protrombina	10,9-12,5 s	Insuficiencia hepática, obstrucción biliar	Deficiencia de vitamina K
Albumina	3.5-5 mg/dL	Insuficiencia hepática crónica	Disminuye en el síndrome nefrótico, neoplasias, infecciones

2.1.4. TERAPIAS PARA ENFERMEDADES HEPÁTICAS ESPECÍFICAS

La terapia específica incluye:

1. Hepatitis infecciosa - hepatitis viral: Son determinados agentes antivirales y medicamentos que pueden usarse para tratar la infección. Estos incluyen el interferón, Ribavarin. Muchos nuevos medicamentos también se utiliza en Hepatitis B y C. Si bien existe una vacuna para prevenir la hepatitis B, no hay ninguno para prevenir la hepatitis C.
2. Hepatitis a pacientes necesitan mantenimiento de hidratación y descansan mientras la enfermedad es abordada por el sistema inmunológico del cuerpo.
3. En algunos pacientes con cálculos biliares con frecuencia requieren cirugía para extirpar la vesícula biliar, el cual puede realizarse en forma abierta tradicional o usando procedimientos quirúrgicos laparoscópica.
4. Enfermedad hepática relacionada con el alcohol: paralización de alcohol tratamiento primario. Otra terapia implica tratar complicaciones de la enfermedad hepática.
5. Hepatitis autoinmune-agentes esteroides y otros agentes de eliminación de la inmunidad puede utilizarse en estos casos.
6. Cuando hay obstrucción de las vías biliares en enfermedad hepática colestásica se da un medicamento llamado ácido ursodesoxicólico para frenar el daño. La cirugía también puede ser necesaria en algunos casos de la enfermedad hepática colestásica.
7. Hemocromatosis: ya hay sobrecarga de hierro ordinario "sangrías" mediante un procedimiento llamado venesection se utilizan junto con medicamentos para eliminar el exceso de hierro.
8. La enfermedad de Wilson: fármacos que se unen al exceso de cobre como d-penicilamina se utilizan para representar el exceso de cobre inofensivo y excretan del cuerpo.
9. En los cánceres de hígado drogas anticancerígenas específicas se utilizan para tratar el cáncer. Estos pacientes pueden necesitar cirugía para extirpar el cáncer seguido por quimioterapia, radioterapia y trasplante de hígado incluso en algunos pacientes.

10. Trasplante de hígado es necesaria en algunos casos. Comúnmente en cirrosis debido a enfermedad hepática alcohólica; hepatitis c inducida por enfermedad del hígado o cirrosis biliar primaria.

2.1.5. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ¹²

1. Hipertensión portal y sangrado:

- i. Presión en los vasos sanguíneos puede reducirse por drogas como bloqueadores beta.
- ii. Algunos medicamentos como octreotida y la vasopresina pueden prestarse a causar las venas sangradas restringir. Transfusiones de sangre puede ser necesaria para reemplazar la sangre perdida.
- iii. Puede realizarse una cirugía para enlazar las venas que conducen a la hemorragia del esófago o recto.
- iv. Sangrado de los vasos, llamados várices en el esófago y el recto puede también detenido inyectando una sustancia química en los vasos sanguíneos. Esto conduce para coagular la sangre y provoca la formación de cicatrices. Se denominan a agentes esclerosante.
- v. A veces un globo puede utilizarse para aplicar presión en las varices para evitar más sangrado
- vi. A veces un procedimiento llamado Anastomosis portosistémica stent shunt (TIPSS) puede utilizarse para reducir la presión en la vena. Un camino de circunvalación se realiza entre el portal y la vena hepática a reducir parte de la presión.

2. **Ascitis y edema de las extremidades inferiores:** cuando líquido acumula en el abdomen conduce a la presión pueden conducir a la hinchazón de las extremidades inferiores, así. Tratamiento de la ascitis es regular eliminación del líquido; restricción de sal y líquidos en la dieta; y fármacos como diuréticos que conducen a mayor excreción de fluidos. Eliminación del líquido ascético puede ser

mediante una aguja o por la colocación de un tubo por el lado del abdomen.

3. **Sangrado tendencias** – hígado daños lleva a la falta de factores de coagulación. Esto puede tratarse con vitamina k y reposición de factores de coagulación de la sangre por transfusión de plasma.
4. **Encefalopatía hepática:** cuando el cerebro se ve afectado hay puede ser confusión, delirio y hasta pérdida de la conciencia. La terapia es con un jarabe de lactulosa. Actúa como un laxante y ayuda a eliminar toxinas como el amoníaco que se acumulan en la sangre en esta condición.

2.1.6. **MYRIOPTERIS AUREA (Cuti-Cuti)**

a. Taxonomía

División : Monilophyta
Clase : Polypodiopsida
Orden : Polypodiales
Familia : Pteridaceae
Género : Myriopteris
Especie : *Myriopteris aurea*

b. Componentes y Metabolitos Secundarios

Los componentes que presenta Cuti Cuti son grasas y aceites, alcaloides, lactonas, cumarinas, catequinas, resinas, saponinas del tipo esteroidal y triterpenoide, fenoles y taninos, flavonoides, antocianinas y principios amargos.¹³

1. **Los Flavonoides:** Martínez et al, sostiene que los flavonoides son compuestos fenólicos presentes en los vegetales y forman parte no energética de la dieta humana. Se encuentran semillas, frutas y en bebidas como vino y cerveza. En la actualidad se han

identificado más de 5.000 flavonoides diferentes, el promedio medio de ingesta de flavonoides se estima como 23 mg/día, siendo la quercetina el predominante con un valor medio de 16 mg/día. Se demostraron múltiples efectos positivos sobre la salud de las personas debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libre. Diversos estudios indican que algunos flavonoides poseen acciones prooxidantes, éstas se producen sólo a dosis altas, constatándose en la mayor parte de las investigaciones la existencia de efectos antiinflamatorios, antivirales o antialérgicos, y su papel protector frente a enfermedades cardiovasculares, cáncer y diversas patologías.¹⁴

El efecto antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelatantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, se ha descrito que inhiben las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y la xantina oxidasa; evitando así la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos. Aunado a esto, se ha observado que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2; al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa. Los flavonoides presentan en su estructura sustituyentes dihidroxílicos en posiciones 3' y 4' en el anillo B se muestran más activos como antioxidantes y es potenciado este efecto por la presencia de un doble enlace entre los carbonos 2 y 3, un grupo OH libre en la posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4. Además, las agliconas se muestran más potentes en sus acciones antilipoperoxidativas que sus correspondientes glicósidos. Conforme a lo anterior mencionado, la quercetina es el flavonoide que reúne los requisitos para ejercer una efectiva función antioxidante, pues ésta es cinco veces mayor que la de las vitaminas C y E, además de poseer una hidrosolubilidad similar a esta última. Por eso la rutina (quercetina-3-b-D-rutinósido) es, hasta el momento, el único

flavonoide en presentación farmacológica (combinada) en nuestro país. Existe efecto sinérgico con las vitaminas aludidas. Pues el ácido ascórbico reduce la oxidación de la quercetina, de manera tal que combinado con ella permite al flavonoide mantener sus funciones durante más tiempo. Por su parte la quercetina protege de la oxidación a la vitamina E.¹⁵ Los flavonoides retiran oxígeno reactivo, especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, hidroperóxidos y peróxidos lipídicos. Bloqueando la acción deletérea de estas sustancias sobre las células. Donde se ha corroborado la protección antioxidante de los flavonoides en: queratinocitos, fibroblastos dérmicos, ganglios sensoriales, endotelio, tejido nervioso y en lipoproteínas de baja densidad ¹⁵

- 2. Alcaloides:** Son compuestos fisiológicamente activos, son muy heterogéneos, su característica principal es que posee nitrógeno, además de ello los alcaloides provienen de los aminoácidos. Se ha descrito que los alcaloides constituyen un grupo muy grande de metabolitos secundarios de plantas, lo podemos encontrar en las semillas, raíces, cortezas y hojas; al estado libre o como glicósidos o formando sales con ácidos orgánicos ¹⁶
- 3. Compuestos Fenólicos:** Son grupo de sustancias que poseen en común un anillo aromático con uno o más sustituyentes hidroxilo y que ocurren frecuentemente como glicósidos, combinados con unidades de azúcar. Son relativamente polares y tienden a ser solubles en agua, pueden ser detectados por el intenso color verde, púrpura, azul o negro, que producen cuando se les agrega una solución acuosa o alcohólica al 1% de cloruro férrico. Su naturaleza aromática les permite que tengan una intensa absorción en la región UV del espectro siendo este método muy importante para su identificación ¹⁶.
- 4. Compuestos Triterpenoides y Esteroides:** Triterpenos: Son terpenos compuestos de 30 carbonos, generalmente son generados por unión cabeza-cabeza por dos cadenas de 15

cadenas, cada una de estas formado por unidades de isopreno unidas cabeza-cola, en total formado por 6 unidades de isopreno. Su estructura es generalmente tetracíclicos y pentacíclicos, estas pueden contener grupos cetónicos, hidroxilo y ácido carboxílico. Esteroides: Los esteroides son compuestos derivados del núcleo del esterano; que se compone de carbono e hidrógeno formando cuatro anillos fusionados, tres hexagonales y uno pentagonal; posee 17 átomos de carbono. Se describe los tipos de esteroides ¹⁶

c. Descripción Botánica de Cuti Cuti

Cuti Cuti es una especie considerada tradicionalmente como planta fresca, originario del Centro y Sudamérica, habita en la puna de la cordillera de los andes; fue utilizada desde el incanato, crece entre las piedras y posee flores de color plateado, tiene un sabor amargo; se caracteriza por tener un tallo corto, erecto, seco y delgado con escamas lineales y una altura entre 10 - 30 cm, y sus hojas son monomórficas. Cuti Cuti se parece a las formas racimosas del páncreas, con sus puntos blancos similares a los islotes de Langerhans (células beta). Otros nombres con los cuales ha sido llamado el Cuti Cuti son: Doradilla, Raqui Raqui, Shampubilla, en Bolivia como Kutu - Kutu, Chhaxella Aymara (Perú-Bolivia). El nombre científico del Cuti Cuti es *Myriopteris aurea*, *Argyrochosma nivea* y *Cheilanthes*. El Cuti Cuti ha sido utilizado para el tratamiento de la diabetes, pues es un regulador del nivel de azúcar en la sangre y restablece la secreción de insulina; y es útil para los problemas causados por cálculos hepáticos. Se consume a modo de infusión, ya que es considerada una planta hipoglucemiante. El modo de consumo es: en agua se coloca un poco de Cuti Cuti (3 a 5 gramos) y se hierve durante 5 a 10 minutos. Se coloca el agua con Cuti Cuti en un recipiente tapado con una tela y luego lo dejan macerar toda la noche. Después se debe colar (escurrir) y se bebe 3 o 4 dosis diferentes durante el día, entre las comidas (con el estómago vacío) beber. Se

utiliza también al Cuti Cuti para hacer las gárgaras, pues se dice que es buena para las encías sangrantes como la piorrea .¹⁷

d. Propiedades curativas del Cuti Cuti

Castañeda y cols.¹⁸ 2011, hallaron que es una planta atóxica y mostró buen efecto hipoglucemiante, Romero¹⁹, 2011 halló que el consumo en forma de cocción del Cuti a una concentración de 250 mg/Kg de peso corporal tuvo efecto hipoglucemiante pero que no llega a disminuir la hipoglicemia aloxánica a valores normales.

2.1.7. ESPECIES VEGETALES CON ACTIVIDAD HEPATOPROTECTORA

a. *Peumus boldus* L: “Boldo”

El *Peumus boldus* “boldo” es un árbol que crece en el sur del Perú y es utilizado de manera tradicional como hepatoprotector. En él se han identificado, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), la presencia de compuestos activos como flavonoides y alcaloides. Dentro de ellos, la boldina es la más abundante y a la que se le atribuyen sus propiedades antioxidantes y hepatoprotectoras. Se reconoce que el estrés oxidativo es uno de los mecanismos implicados en su hepatotoxicidad, llevando a la peroxidación lipídica y daño de membranas. Es por ello que se postula que los productos naturales con capacidades antioxidantes, como el *Peumus boldus* podrían reducir e incluso revertir el daño hepático inducido por rifampicina .²⁰

b. *Schkuhria pinnata* (Lamarck.) “Canchalagua”

La “Canchalagua” es una hierba pequeña que crece en los valles y laderas de sierra entre 2000 y 3000 msnm en las serranías de Ayacucho, Ancash y Piura, principalmente. Muy utilizada en la medicina tradicional para el tratamiento de problemas hepáticos y alérgicos, por su acción depurativa sanguínea, se le atribuye actividad colagoga, diurética, antimicrobiana, antigúngico, digestiva y antidiabética. También usado para cuadros de acné, dermatitis y otros

problemas inflamatorios de la piel. Dentro de su composición química se ha detectado la presencia de glicósidos amargos, ácido clorogénico, flavonoides, esteroides, terpenos, compuestos sulfurados, carbohidratos lineales, fructosa, pentosanos, colina, arginina, levulosa, inulina y sales de potasio. Por la presencia de sesquiterpenos se le atribuyen propiedades antiinflamatorias que inhiben el NF-kappa B (mediador químico involucrado en los procesos inflamatorios en el cuerpo), además de suprimir la producción de óxido nítrico. También es usada para el tratamiento de la malaria, en el cual se ha demostrado que el extracto etanólico de la planta entera presenta esta propiedad cuando fue evaluado en estudio pre clínico

21

c. *Baccharis genistelloides*: “Carqueja”

Carqueja es una hierba verde perenne que crece casi vertical a una altura de 1-2 m y produce flores blancas amarillentas en la parte superior de la planta. Los tallos de color verde claro, planos y alados tienen una textura carnosa, consistencia succulenta y las "alas" ocupan el lugar de las hojas. Los pueblos indígenas de la selva han utilizado esta hierba durante siglos para curar dolencias. Sus usos en medicina herbaria fueron registrados por primera vez en Brasil en 1931 por Pio Correa, quien escribió sobre una infusión de carqueja que se utiliza para la esterilidad en las mujeres y la impotencia en los hombres. Correa describió la carqueja como teniendo las propiedades terapéuticas de una tónica, amarga, febrífuga y estómago, con usos citados para dispepsia, gastroenteritis, enfermedades hepáticas y diarrea. Desde entonces, carqueja ha sido utilizado en medicina brasileña para tratar enfermedades hepáticas, fortalecer el estómago e intestino, y para ayudar a purgar las obstrucciones del hígado y la vesícula biliar. En la medicina herbaria peruana, la carqueja se utiliza para las dolencias del hígado, los cálculos biliares, la diabetes, alergias, gota, gases intestinales e hinchazón, y enfermedades venéreas. Los fitoquímicos de la carqueja son los flavonoides. Algunos flavonoides, como silimarina en el cardo mariano, han

mostrado propiedades protectoras del hígado. Carqueja es más bien como la versión sudamericana de cardo de leche. Eso contiene hasta 20% de flavonoides incluyendo quercetina, luteolina, nepetina, apigenina e hispidulina. En un estudio clínico alemán, una fracción de flavonoides en bruto y un extracto de hoja / tallo (a 50 mg / kg), aumentó la tasa de supervivencia al 100% en ratones administrados dosis tóxicas de faloidina. Una toxina del hígado (en comparación con una tasa de supervivencia del 24% en el grupo de control). Mientras estos científicos indicaron que el único flavonoide hispidulina evidenció el mayor efecto hepatoprotector de la flavonoides (aumentó la supervivencia al 80%), el extracto crudo y la fracción flavonoide completa proporcionó un efecto desintoxicante y protector del hígado más fuerte que el único flavonoide. Esto los llevó para postular que otros constituyentes en el extracto crudo además de los flavonoides tenían protección hepática y / o hubo interacciones entre los flavonoides y otros fitoquímicos que potenciaron sus efectos.²²

d. *Cynara scolymus* L: “Alcachofa”

La alcachofa perteneciente al género *Cynara*, se cultiva en países con climas templados, como Italia, España, Egipto y Marruecos. Contiene numerosos compuestos químicos de reconocida actividad farmacológica, tales como hepatoprotectora, colerética, diurética, antioxidante, entre otras. Además posee un alto valor alimenticio, ha permitido que esta planta sea una de las más consumidas en su género. La especie *Cynara scolymus* L. se cultiva en diferentes zonas de la costa y sierra del Perú, y se ha convertido en los últimos años en un producto de exportación de bandera de nuestro país. Del proceso industrial de la elaboración de corazones de alcachofa se obtienen diversas soluciones residuales, a partir de las cuales se preparan ingredientes para la industria alimentaria y farmacéutica²³

2.1.8. TAMIZAJE FITOQUÍMICO

El tamizaje fitoquímico o “Screening fitoquímico” permite determinar cualitativamente los principales grupos de constituyentes químicos

presentes en una planta y, a partir de allí, orientar la extracción y/o fraccionamiento de los extractos para el aislamiento de los grupos de mayor interés. Es una técnica analítica preparada mediante la aplicación de reacciones químicas de coloración y precipitación para la detección de componentes químicos de determinada estructura y se confirman con otras técnicas analíticas como la cromatografía. Debe permitir la evaluación rápida, con reacciones sensibles, reproducibles y de bajo costo. Los resultados del tamizaje fitoquímico constituyen únicamente una orientación y deben interpretarse en conjunto con los resultados del “Screening” farmacológico. Así, cuando una planta revela acción sobre el sistema nervioso central durante el tamizaje farmacológico y presencia de alcaloides en el tamizaje fitoquímico, es bastante probable que la acción farmacológica se deba a la fracción alcaloidal. De la misma manera, el hecho de evidenciarse la presencia de flavonoides en el “Screening” fitoquímico y una acción antiinflamatoria en el “Screening” farmacológico, esta última puede asociarse a la fracción de flavonoides. Esta fracción puede, entonces, ser aislada y sometida a pruebas más específicas. El método permite determinar la presencia de los principales grupos de compuestos químicos, tanto libres, como en la forma de glicósidos ²⁴

2.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.2.1. ANTECEDENTES NACIONALES

Hañari R, et al⁶ 2015. Realizaron el estudio “Efecto hepatoprotector del extracto hidroetanólico atomizado del maíz morado (*Zea mays L.*) En lesiones hepáticas inducidas en ratas”. Nos dice que; que para el estudio emplearon un diseño experimental. Formaron seis grupos de ratas machos (n=10, por cada grupo), administraron fenobarbital a concentración de 0,5 g/L en agua potable ad libitum por 15 días; luego administraron tetracloruro de carbono (CCl₄) a una dosis de 0,2 mL/kg, por vía oral. Emplearon el siguiente diseño experimental: Grupo 1: suero fisiológico (SSF); Grupo 2:

CCl₄ 0,2 mL/kg (T); Grupo 3: T+ silimarina 25 mg/kg; Grupo 4: T + EAM 500 mg/kg; Grupo 5: T + EAM 1 000 mg/kg; Grupo 6: T + EAM 2 000 mg/kg. Analizaron los siguientes indicadores: Perfil hepático, especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en suero, índice hepático, observación histológica. Observaron que hubo aumento significativo ($p < 0,05$) en la actividad de alanina amino transferasa (ALT) entre el Grupo 2 y los Grupos 3 y 4 ($p < 0,001$). Encontraron disminución significativa ($p < 0,05$) de fosfatasa alcalina (FAL) en el grupo 2 con respecto grupo 1. El nivel de TBARS fue menor en el grupo que recibió 1 000 mg/kg de EAM con respecto al grupo control. Las actividades de HDL-C y triglicéridos no mostraron diferencias significativas. Observaron reducción de 60% de la lesión hepática, evidenciado con menor daño del hepatocito al estudio histológico. Concluyeron que el extracto hidroetanólico atomizado de maíz morado a la dosis de 1 000 mg/kg disminuyó las lesiones hepáticas inducidas en ratas.

Arroyo J, et al.⁵ 2012. Realizaron el estudio “Efecto protector en cirrosis hepática inducida en ratas del extracto etanólico de las hojas de *Piper aduncum* comparado con silimarina”. Nos indican que para el estudio emplearon un diseño experimental. Recolectaron las hojas en el distrito de Huariaca, departamento de Pasco. Prepararon un Fito medicamento en cápsulas a partir del extracto etanólico de la planta. Para inducir cirrosis emplearon fenobarbital 0,5 mg/mL, diluida en el agua y administraron por 15 días, luego, administraron tetracloruro de carbono 0,2mL/kg en aceite de oliva 1:1, por vía oral por 7 días. En muestras de sangre determinaron perfil hepático y malondialdehído; sacrificaron a los animales y extrajeron el hígado para estudio histopatológico. Evaluaron los datos mediante técnicas multivariadas, con valor $p < 0,05$. Obtuvieron los siguientes resultados: el extracto y el Fito medicamento a 200 mg/kg disminuyeron los valores de TGP ($p < 0,621$), bilirrubina total ($p < 0,385$) y bilirrubina directa ($p < 0,283$) e incrementaron las proteínas totales ($p < 0,539$) y albúmina ($p < 0,114$), similar al grupo silimarina. El colágeno, la fibrosis y el nivel de daño hepático se vieron aumentados con tetracloruro de carbono; estos indicadores se redujeron con los diferentes tratamientos y la silimarina. El marcador de estrés oxidativo se redujo con los tratamientos aplicados ($p < 0,002$).

Concluyen que el extracto etanólico de las hojas de *Piper aduncum* (matico) y su Fito medicamento ejercieron efecto protector de la cirrosis inducida en ratas, comparativamente con la silimarina.

Taype A. et al.²⁵ 2013. Realizaron el estudio “Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de las hojas de *Argyrochosma nivea* en *rattus rattus* variedad albinus. Determinaron el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del Cuti-Cuti en ratas albinas”. Nos dicen que; para determinar la dosis letal media utilizaron 12 ratones albinos divididos en cuatro grupos de tres cada uno; al primero se le administró la solución salina fisiológica y al segundo, tercer y cuarto grupo extracto de Cuti Cuti a dosis de 1000, 2000 y 5000 mg/Kg de peso corporal. Para determinar el efecto hipoglucemiante se usaron 18 ratas de 3-4 meses de edad y peso promedio de 250 g variedad albinus procedentes del bioterio de la Universidad Agraria la Molina – Lima, los cuales se distribuyeron en seis grupos de tres ratas cada uno, al primero se administró glucosa (G), al segundo (G) + Insulina, el tercero (G) + Glibenclamida. El cuarto, quinto y sexto grupo recibieron extracto de Cuti Cuti en dosis de 50, 100 y 150 mg/Kg, luego se midió la glucosa a los 30, 60, 90 y 120 minutos, tomándose la muestra de sangre del ápice de la cola del animal. Hallaron que en la dosis letal media no se evidenciaron muertes a una dosis de 5000 mg/Kg durante 72 horas, se evidenció un mejor efecto hipoglucemiante con el extracto de Cuti Cuti de 50 mg/Kg y menor efecto a dosis de 150 mg/Kg. Concluyeron que el extracto acuoso del Cuti Cuti produce disminución en los niveles de glicemia post prandial en ratas albinas.

Castañeda B, et al.²⁶ 2013. Realizaron el trabajo de investigación “Evaluación de la acción citotóxica del extracto metabólico de *Myriopteris aurea* “Cuti-Cuti”. El Cuti Cuti es una planta endémica utilizada en medicina tradicional como antidiabética”. Nos dicen que; estudiaron la citotoxicidad con MTT, 3-(4,5)-dimetil-tiazol-2,5-difenil tetrasodio bromuro, de acuerdo a la técnica de Mosmann, y la actividad antimetabólica en el modelo de ciclo celular de *Allium cepa*. Encontraron muestras de daño celular a nivel mitocondrial e inhibición de crecimiento de células viables del 70.71% a una concentración

de 100 μM ; así como un retardo en el desarrollo del ciclo celular de *Allium cepa*, estadísticamente significativo. En el ensayo del óxido nítrico se observó una inhibición de 14,86%

Whu D.²⁷ 2014. Realizaron el trabajo de investigación “Actividad energética y hepatoprotectora de las hojas de *Baccharis lanceolata* (chilca). Comprobaron el efecto energético y hepatoprotector del extracto acuoso de *Baccharis lanceolata* en la cadena respiratoria”. Nos dice que; el efecto energético se evaluó por la actividad respiratoria en el mitocondria de hígado de rata a través del control respiratorio, actividad de la enzima ATPasa mediante hidrólisis del ATP y actividad Citocromo oxidasa; hepatoprotección en ratas administrándoles el extracto vía oral 14 mg/Kg. Las mitocondrias de hígado lo obtuvieron por centrifugación diferencial a 4°C. En los resultados obtenidos se determinó la actividad respiratoria de los controles con los tratados; para el 1º mes 13.31 y 19.08, 2º mes 14.55 y 21.18 y 3º mes 15.15 y 23.63 micro moles de O_2 /mg de proteína ($p < 0.001$). Actividad Citocromo oxidasa; Control 0.333, tratados en el 1º mes 0.403, 2º mes 0.547 y 3º mes 0.613 micro moles/g de proteína ($p < 0.001$). La Actividad ATPasa: Control 57.10, tratadas 1º mes 64.98, 2º mes 67.95 y 3º mes 69.50 micro moles de P/mg de proteína ($p < 0.001$). GPT: Control 28.33 U/l, 1º mes 25.06 U/l, 2º mes 12.0 U/l y 3º mes 30.5 U/l ($p < 0.001$). GOT: Control 35.83 U/l, 1º mes 25.61 U/l, 2º mes 12.50 U/l y 3º mes 37.16 U/l ($p < 0.001$). Demostraron que el extracto acuoso aumenta la actividad del control respiratorio, enzima ATPasa, enzima Citocromo C oxidasa; siendo la hepatoprotección dependiente del tiempo.

Sánchez et al.²⁸ 2015. Realizaron el trabajo de investigación “Efecto hepatoprotector del zumo de fruta de la *Opuntia ficus* (tuna), variedad morada, en ratas con intoxicación hepática inducida por paracetamol”. Nos dice que; el zumo lo obtuvieron mediante un extractor casero. Emplearon el paracetamol 400 mg/Kg vía oral para la intoxicación hepática. Hallaron que la administración del zumo de *Opuntia ficus* (tuna) variedad morada disminuyó de forma significativa la actividad del ALT en los tres grupos tratados, solo en el grupo VI la reducción fue significativa para el AST y

GGT, comparados con el grupo II. Los grupos experimentales tratados con zumo de tuna V y VI expresaron concentraciones superiores a los encontrados en el grupo II, siendo esto significativo, los niveles de proteínas totales no mostraron variaciones significativas entre ellos. Los grupos experimentales IV y V expresaron concentraciones menores de pelirrubia total respecto al grupo II, pero sin embargo los niveles de pelirrubia directa en estos grupos fueron del 31,54% y 41,67% respectivamente. Encontraron que los niveles de TBARS en tejido hepático en los tres grupos tratados con zumo mostraron concentraciones inferiores al grupo II, los mismos resultados se observan en la concentración de TBARS en suero, respecto al grupo II. El índice hepático fue menor en los grupos IV y VI. El zumo de *Opuntia ficus* (tuna) variedad morada, presentó efecto hepatoprotector, expresados en varios de los indicadores del daño hepático.

2.2.2. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Favari L. et al.²⁹ 2013. Realizaron el estudio “Efectos hepatoprotector y antioxidante de *Taraxacum officinale* en el daño hepático agudo inducido por el tetracloruro de carbono en la rata”. Nos indica que; evaluaron los efectos hepatoprotector y antioxidante de *Taraxacum olcinale* (100, 200 y 400 mg/kg) en la intoxicación hepática aguda con tetracloruro de carbono (CCl₄) en ratas que fueron protegidas oralmente con T. olcinale y colchicina (testigo positivo), durante tres días comenzando tres horas después de la administración del CCl₄. El extracto acuoso de T. olcinale redujo las elevadas actividades de la alanino aminotransferasa, la fosfatasa alcalina y la gamma glutamiltranspeptidasa, la bilirrubina sérica y la peroxidación lipídica y elevó la catalasa y la glutatión peroxidasa. El extracto presentó un alto contenido de compuestos fenólicos y una moderada actividad de atrapamiento del DPPH. *Taraxacum olcinale* mostró actividad hepatoprotectora y antioxidante evidenciando el uso tradicional de esta planta.

Tillán J, et al.³⁰ 2009. Realizaron el estudio “Actividad hepatoprotectora del extracto acuoso seco de *Boerhavia erecta* L. (tostón) en ratas”. Nos dice

que, determinaron el efecto hepatoprotector *in vivo* del extracto acuoso de *B. erecta*. Para el diseño experimental emplearon ratas Wistar machos a los cuales administraron el extracto acuoso, dosis de 250 y 500 mg de extracto seco/kg durante 5 días por vía intragástrica, con inducción de daño hepático el último día, con 1 mL/kg de una mezcla 1:1 de tetracloruro de carbono y aceite de oliva; luego de transcurridas 24 h extrajeron sangre para las determinaciones de actividad enzimática de alanina aminotransferasa y la eutanasia de los animales para el estudio histológico del hígado. Hallaron que el extracto disminuyó significativamente en los valores de actividad enzimática de alanina aminotransferasa del suero de ratas tratadas y hubo protección de 100 % del parénquima de los animales tratados con la dosis de 500 mg/kg de peso corporal de extracto de *B. erecta*. Demostraron el efecto hepatoprotector *in vivo* del extracto acuoso de *B. erecta* frente al daño inducido por tetracloruro de carbono.

Bermúdez D, et al.³¹ **2014.** Realizaron el trabajo de investigación “Evaluación del potencial hepatoprotector de la *Mentha piperita* L. previo a la inducción de hepatotoxicidad con acetaminofén”. Nos dice que; realizaron un estudio experimental farmacológico preclínico para evaluar el efecto hepatoprotector de *Mentha piperita* L. frente a la toxicidad inducida por el paracetamol. Emplearon ratones adultos machos NMRI a los que se administró el extracto blando de la planta a dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg, vía oral por tres días consecutivos previos a la inducción de la hepatotoxicidad. Evaluaron los signos clínicos de toxicidad, parámetros bioquímicos hepáticos y el análisis morfológico del hígado. Los indicadores bioquímicos analizados mostraron diferencias altamente significativas, pero ninguno de los dos grupos presentó un comportamiento similar al grupo control no tratado. No se confirmaron alteraciones macroscópicas del hígado. A nivel Microscópico, los grupos en estudio con *Mentha piperita* L. presentaron daños de leves a moderados con diferencias significativas respecto al grupo control no tratado. Afirman que según la evaluación del potencial hepatoprotector del extracto de *M. piperita* L. a las dosis estudiadas no se comportó como agente hepatoprotector.

Asqui et al.³² 2012. Realizaron el estudio “Actividad hepatoprotectora del extracto de diente de león (*Taraxacum officinale*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con hepatotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono”. Nos indican que; comprobaron la actividad hepatoprotectora del diente de león en ratas con hepatotoxicidad inducido con tetracloruro de carbono, al extracto de diente de león realizaron control de calidad y tamizaje fitoquímico. Emplearon ratas divididas en 3 grupos: Grupo A, Grupo B, Grupo C quiénes recibieron el extracto, a una concentración de 100%, 50% y 25% respectivamente por 9 días, en el octavo día administraron tetracloruro de carbono. Realizaron pruebas de ASAT y ALAT y extrajeron los hígados para el análisis histopatológico. Para el análisis de datos utilizaron el test ANOVA. En el tamizaje fitoquímico hallaron flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos, y principios amargos. En la prueba de ASAT y ALAT en el grupo GA se elevaron en un promedio de 6,81% del valor normal; GB aumentó un 51,71% y GC un 67,37%. En el examen histopatológico el GA tuvo 40% de destrucción hepática, GB 90% y GC 95%. En el análisis estadístico se comprobó que las transaminasas están en proporción directa con la destrucción hepática. Concluyen que el diente de león es hepatoprotector ya que en las pruebas de transaminasas y en el examen histopatológico se evidenció un leve daño hepático con dosis altas del extracto.

2.3. BASES LEGALES

2.3.1. NORMAS NACIONALES

DECRETO SUPREMO N° 021-2017-SA

Aprueban Reglamento de Ensayos Clínicos:

Los numerales I y XV del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de la Salud establecen la protección de la salud es de gran interés público y por la cual es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla y que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el área de la salud.

2014-DG-DIGEMID/MINSA, así como los Memorándums **N° S 1174-2015 DIGEMID-DGEAI MINSA y 1276-2016-DG-DIGEMID-EAIMINSA**, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud, el artículo 50 del citado Reglamento dispone las condiciones y regulación complementaria sobre preparados farmacéuticos se sujetan a la norma establecida por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM).

MINSA/DIGEMID-V.01 Norma Técnica de Salud para la Elaboración de Preparados Farmacéuticos, que forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial.

2.3.2. NORMAS INTERNACIONALES

En el comentario VI del texto Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos:³⁴ Nuevas perspectivas del programa regional de bioética de la OPS/OMS establece que se debe prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar al medio ambiente y cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

La OCDE (Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos), FDA (Food and Drug Administration), La Agencia de Protección Ambiental (EPA), entre otras. Establecen las buenas prácticas de laboratorio una serie de reglas y procedimientos de cumplimiento obligatorio, debido a que es la única forma de asegurar la calidad e integridad de los datos obtenidos en determinados estudios o investigaciones. Dicho sistema establece las condiciones bajo las cuales se planifican, realizan, controlan, registran, archivan e informan los estudios realizados por un laboratorio.

2.4. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

2.4.1. HIPÓTESIS GENERAL

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (*Cuti-Cuti*) tiene efecto hepatoprotector en daño hepático agudo inducido en ratas.

2.4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (*Cuti-Cuti*) afecta el perfil hepático en ratas.
2. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (*Cuti-Cuti*) afecta el peso corporal e indicadores bioquímicos en ratas.
3. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (*Cuti-Cuti*) presenta metabolitos secundarios que posiblemente podrían ser responsables del efecto hepatoprotector en ratas.

2.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

1. **Plantas medicinales:** “Según la OMS, es aquella que en uno o más de sus órganos, contiene sustancias que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos o preventivos o que son precursores para la semisíntesis químico-farmacéutica”.³⁵
2. **Droga:** La OMS define como la parte de la planta medicinal utilizada en terapéutica. La Real Farmacopea Española establece que “se consideran drogas vegetales las plantas, partes de plantas, algas, hongos o líquenes, enteros, fragmentados o cortados, sin procesar, generalmente desecados, aunque también a veces en estado fresco. También se consideran drogas vegetales ciertos exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico”.³⁵
3. **Principios activos:** Son las sustancias responsables de la acción farmacológica.

4. **Fitoterapia:** “Es la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, para atenuar o para curar un estado patológico”.³⁶
5. **Reacciones de identificación:** “Las reacciones de identificación pueden ser; de coloración, de precipitación, de fluorescencia, microsublimación, cromatografía capa fina, cromatografía de gases, cromatografía líquida que permiten detectar determinados constituyentes o sustancias químicas características de una planta (flavonoides, alcaloides, taninos, triterpenos, lactonas, etc.)”.³⁵
6. **Inflamación:** “Es la respuesta del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. Aunque dolorosa, la inflamación es normalmente una respuesta reparadora; un proceso que implica un enorme gasto de energía metabólica. En ocasiones, transcurre hacia una situación crónica que suele dar lugar a una enfermedad degenerativa como artritis, arteriosclerosis o, incluso cáncer”.³⁷
7. **Respuesta inmune:** “La función del sistema inmune es distinguir lo propio de lo extraño y proteger el organismo de esto último. La respuesta inmune está estructurada por una secuencia compleja de eventos; se inicia con la eliminación del agente que la provoca. Esta respuesta depende principalmente de tres tipos celulares: macrófagos, linfocitos T y linfocitos B. aparte de eso, el sistema inmunitario está conectado de manera integral con el complemento, cininas, coagulación, y sistemas fibrinolíticos, todos los cuales participan en la inflamación. Hay dos niveles de defensa contra la invasión por los agentes externos: la inmunidad innata y la adaptativa o adquirida”.³⁷
8. **Inmunidad:** “Conjunto de mecanismos de defensa que le permiten a un organismo protegerse de los microorganismos que encuentra en su medio ambiente, evitar el desarrollo de células tumorales y eliminar moléculas nocivas originadas en su interior como consecuencia del envejecimiento, infecciones, traumatismo o crecimiento neoplásico”.³⁸

- 9. Antioxidantes:** “Conjunto de compuestos químicos o productos biológicos que contrarrestan de una manera directa o indirecta los efectos nocivos de los radicales u oxidantes como oxidación a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, alterando sus funciones vitales”.³⁸
- 10. Flavonoide:**“ Son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental, sustancias químicas presentes en los alimentos y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana”.

CAPÍTULO III METODOLOGÍA

3.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Es una investigación Aplicada porque aporta a la solución de un problema de salud y explicativo porque explica el efecto a partir de una causa

3.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Experimental, prospectivo y longitudinal

Experimental: Porque se trabajó con grupos controles, la selección de la muestra fue aleatorio, se manipuló la variable independiente con la finalidad de comprobar los efectos de los tratamientos en condiciones controladas.

Prospectivo: Porque el experimento se realizó del presente al futuro

Longitudinal: Porque la medición de los datos se realizó en varias oportunidades

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Variable Dependiente:

Población:

Planta: *Myriopteris aurea* (Cuti Cuti)

Muestra:

Hojas de *Myriopteris aurea*: (Cuti Cuti)

Variable Dependiente:

Población:

Para el estudio de la actividad hepatoprotectora, la población estuvo conformada por ratas cepa Holtzman,

Muestra

La muestra estuvo conformada por grupos de ratas cada uno, cada grupo recibió tratamientos diferentes, de los cuales cuatro grupos fueron inducidas a intoxicación hepática, de cada animal se obtuvieron muestras de sangre y se evaluaron los criterios de observación descrito en el procedimiento experimental.

3.3. EQUIPOS, MATERIALES Y REACTIVOS

a. Equipos

Estufa

Rotavapor

b. Materiales

Materiales de vidrio: Tubos de ensayo, beacker, matraz, probeta, embudo, bagueta, frasco color ámbar boca ancha

Gradilla

Mortero y pilón

Material biológico: Ratas machos albinos cepa Holtzman

c. Reactivo

Ácido acético
Anhidrido acético
Ácido sulfúrico
Cloruro de sodio
Tricloruro férrico
Limadura de magnesio
Ácido clorhídrico concentrado
Cloroformo
Reactivo de Dragendorff
Reactivo de Mayer
Paracetamol
Extracto hidroalcohólico de cutio cutí

3.4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

La investigación experimental se realizó en los laboratorios de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega.

3.4.1. RECOLECCIÓN Y PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *MYRIOPTERIS AUREA* (*Cuti-Cuti*³⁹ 1995)

Se usa las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) provenientes de la Provincia de Moyobamba, departamento de San Martín situado a 860 msnm. Las hojas luego de ser recolectadas se secaron a estufa a no mayor de 40 °C, hasta constancia de peso. Luego se trituran, se pesa 100 g y se maceraron con alcohol al 70% por 7 días con agitación diaria, posteriormente es filtrado y se coloca a la estufa a menos de 40 °C hasta obtener un extracto seco, el extracto obtenido se almaceno en frasco color ámbar y se mantuvo a temperatura adecuada hasta posterior uso.

3.4.2. DETERMINACIÓN DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE METABOLITOS SECUNDARIOS (Método Domínguez, ⁴⁰ 1973; Lock de Ugaz, ⁴¹ 1994)

a) Determinación de saponinas

a.1. Prueba de la espuma

A una solución acuosa de la muestra conteniendo 5mg/mL, se sometió a una agitación vigorosa durante 30 segundos. La presencia de la saponina se manifiesta por la formación de una espuma persistente durante 3 min.

b) Determinación de taninos

b.1. Con gelatina – cloruro de sodio

A 1mL de muestra se agregó 3 gotas de reactivo, en un principio se forma en la solución una sustancia en forma de nube, luego se centrifuga, queda en el fondo un precipitado de color blanco que confirma la presencia de taninos.

b.2. Con Cloruro Férrico o Alumbre férrico

A la muestra se agregó unas gotas de cloruro férrico o alumbre férrico; la coloración negra azulada nos indica que el tanino pertenece a los derivados del ácido pirogálico, mientras que la coloración verde nos indica que deriva de la catequina.

c) Determinación de flavonoides

c.1. Con Reactivo de Shinoda

En un tubo de ensayo se colocó 1mL de muestra con 1 limadura de magnesio pequeña, con un gotero se añade 3 gotas de HCl concentrado. Si observa un intenso burbujeo por la reacción de las limaduras y la solución adquiere una débil coloración naranja al principio; conforme va reaccionando más, la coloración naranja se va intensificando, hasta que después de 10 minutos la solución tiene un color anaranjado intenso, indica un resultado positivo.

d) Determinación de esteroides

En un tubo de ensayo se colocó 10 gotas de muestra, se lleva a sequedad a baño maría y se adiciona 10 gotas de cloroformo y 3 gotas de anhídrido acético luego se adiciona 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado por las paredes sin agitar, una coloración verde-azul indica positivo la reacción.

e) Determinación de compuestos fenólicos

En un tubo de ensayo se colocó 10 gotas de muestra luego se adiciona 3 gotas de FeCl_3 al 10%, una coloración verde o azul indica positivo la reacción.

f) Determinación de alcaloides

f.1. Reactivo de Dragendorff.

Se disolvió 8g de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en 20 mL de HNO_3 se mezcló con 50 mL de una solución acuosa conteniendo 27,2 g de KI, se dejó reposar la solución, se decantó el sobrenadante y se diluyó a un volumen de 100 mL. Al agrega unas cuantas gotas de este reactivo a una solución ácida de la muestra, si observo la aparición de un precipitado que va del naranja al rojo la prueba es positiva.

f.2. Reactivo de Mayer.

Se disolvió 1,36 g de HgCl_2 en 60 mL de agua y se adiciono 10 mL de una solución conteniendo 5g de KI y se diluyo hasta un volumen de 100mL. Al agregar un exceso de reactivo a la solución acidulada de la muestra se observó la aparición de un precipitado de blanco a crema la prueba es positivo.

3.4.3. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD HEPATOPROTECTORA (Método Ochoa et al.⁴²)

a. Animales de Experimentación

Se usaron 40 ratas cepa Holtzman, machos albinos con peso promedio de 220 ± 20 g adquiridos del Instituto Nacional de Salud, mantenidas en ayunas 12 horas en condiciones normales de

humedad y temperatura. Las ratas fueron alimentadas con agua y alimento obtenidas del Instituto Nacional de Salud. Antes de la administración de los tratamientos se les hizo ayunar por 12 horas.

b. Efecto Hepatoprotector

Se usó el método de intoxicación hepática inducido con paracetamol. Aleatoriamente fueron distribuidos en 5 grupos de 8 ratas cada uno:

Grupo 1: Solución Salina Fisiológica (5 mL/Kg) vía per-oral;

Grupo 2: Solución salina fisiológica (5 mL/Kg) vía per-oral, luego de media hora una dosis intraperitoneal de Paracetamol (200 mg/Kg). Este procedimiento se realizó por 5 días);

Grupo 3: Extracto hidroalcohólico de hojas de Cuti-Cuti 150 mg/Kg vía per-oral, luego de media hora una dosis intraperitoneal de Paracetamol (200 mg/Kg). Este procedimiento se realizó por 5 días);

Grupo 4: Extracto hidroalcohólico de hojas de Cuti-Cuti 300 mg/Kg vía per-oral, luego de media hora una dosis intraperitoneal de Paracetamol (200 mg/Kg). Este procedimiento se realizó por 5 días);

Grupo 5: Extracto hidroalcohólico de hojas de Cuti-Cuti 500 mg/Kg vía per-oral, luego de media hora una dosis intraperitoneal de Paracetamol (200 mg/Kg). Este procedimiento se realizó por 5 días)

Para la obtención de la muestra, se anestesió a los animales y se obtuvo aproximadamente 5 mL de sangre mediante punción cardiaca. En sangre se determinó el perfil hepático (bilirrubina, albúmina, transaminasa (TGO y TGP) y fosfatasa alcalina). Además se determinó los niveles bioquímicos; Colesterol total, triglicéridos y glucosa. Se determinó el peso al inicio y final del experimento.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO, ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS

4.1.1. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos fueron expresados como media aritmética \pm error estándar, porcentajes, figuras. Para el análisis estadístico se empleó el análisis de varianza de una vía (One-way ANOVA) para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa para la variable evaluada intergrupos e intragrupos, luego se realizaron un análisis post hoc mediante el test de Scheffé. El nivel de significancia fijado es $P < 0.05$. Se usó el software estadístico SPSS for Windows versión 20.

4.1.2. ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS

a. Determinación de los metabolitos secundarios

Tabla N° 2: Compuestos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) y sus fracciones (evaluación cualitativa, de acuerdo a colores de reacción o precipitación)

ENSAYO	REACTIVO	RESULTADO
Compuestos fenolicos	FeCl ₃	+++
flavonoides	Shinoda	++
Alcaloides	Dragendorff	++
Alcaloides	Mayer	+
Taninos	Gelatina	+
Saponinas	Espuma	+
Esteroides	Lieberman	+

En la **Tabla 2** se presentan los metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (*Cuti-Cuti*) se puede apreciar la presencia principalmente de Flavonoides, compuestos fenólicos y taninos, además presenta saponinas, esteroides y/o triterpenoides y alcaloides.

b. Determinación del efecto hepatoprotector

Tabla N°3: Valores medios de variables de perfil hepático en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.

Perfil Hepático	Albúmina (g/dL)	Proteínas Totales (g/dL)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Fosfatasa Alcalina (U/L)
Tratamiento	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
SSF	3,22 ± 0,72	4,79 ± 0,61	54,02 ± 18,3	25,08 ± 6,41	110,04 ± 15,6
SSF + Paracetamol	3,34 ± 0,43	4,75 ± 0,72	69,12 ± 21,8	26,12 ± 5,10	156,06 ± 18,4
Cuti Cuti 150 mg/Kg + Paracetamol	3,30 ± 0,61	4,86 ± 0,23	65,07 ± 22,4	24,04 ± 4,52	138,05 ± 12,7
Cuti Cuti 300 mg/Kg + Paracetamol	3,22 ± 0,24	4,88 ± 0,34	54,06 ± 17,8	23,18 ± 4,31	128,21 ± 14,31
Cuti Cuti 500 mg/Kg + Paracetamol	3,11 ± 0,46	4,93 ± 0,51	46,61 ± 18,06	22,11 ± 3,98	114,02 ± 13,51

La **tabla 3** refleja la lectura de las observaciones de Perfil hepático, en los niveles séricos de TGO, TGP y Fosfatasa Alcalina se observó diferencias estadísticamente significante comparados entre los grupos de Solución Salina Fisiológica (SSF) más paracetamol con los grupos de tratamiento con Cuti Cuti 300 mg/Kg y 500 mg/Kg, ($p < 0,05$). En la variable de Proteínas Totales séricas no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) el mayor nivel fue para el grupo de Cuti Cuti 500 mg/Kg (4,93 g/dL). Con respecto a la albúmina no se evidenció diferencias estadísticas significantes entre los grupos de tratamiento, el mayor valor fue para el grupo del paracetamol (3,34 g/dL).

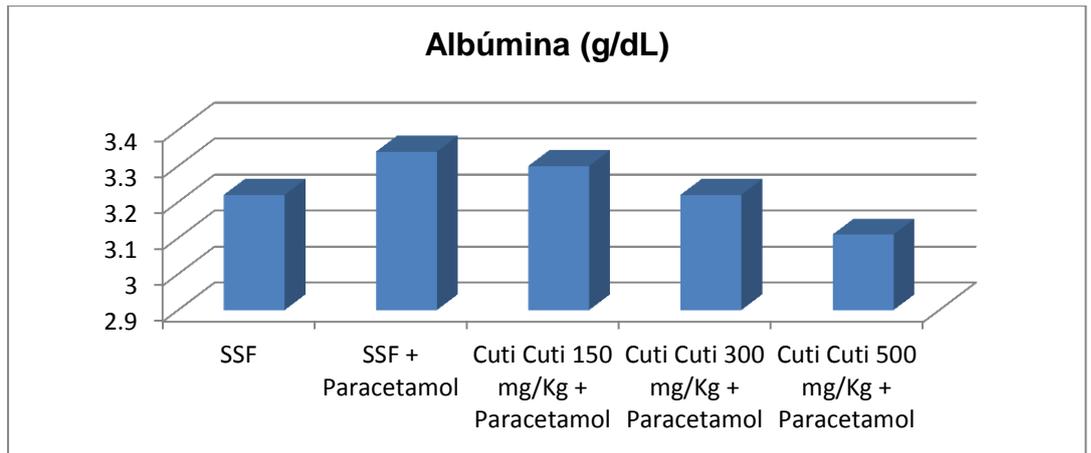


Figura N° 1: Valores medios de albúmina en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.

Figura 1 se observa que el mayor valor de albúmina fue para el grupo de Paracetamol, sin embargo no se aprecia diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento.

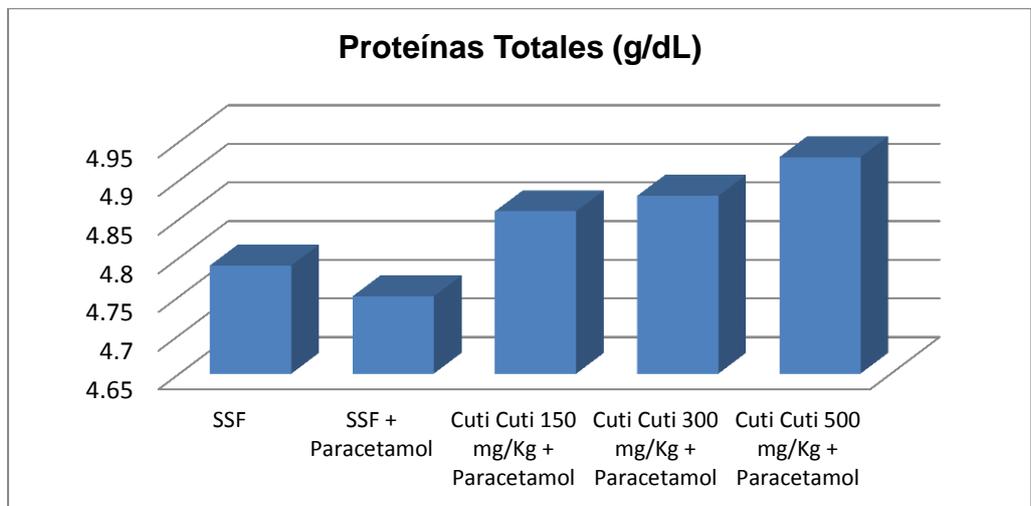


Figura N° 2: Valores medios de Proteínas Totales en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.

En la Figura 2 se observa que el mayor valor de Proteínas Totales fue para el grupo de Cuti Cuti 500 mg/Kg, se aprecia diferencias estadísticas significantes entre los grupos de tratamiento.

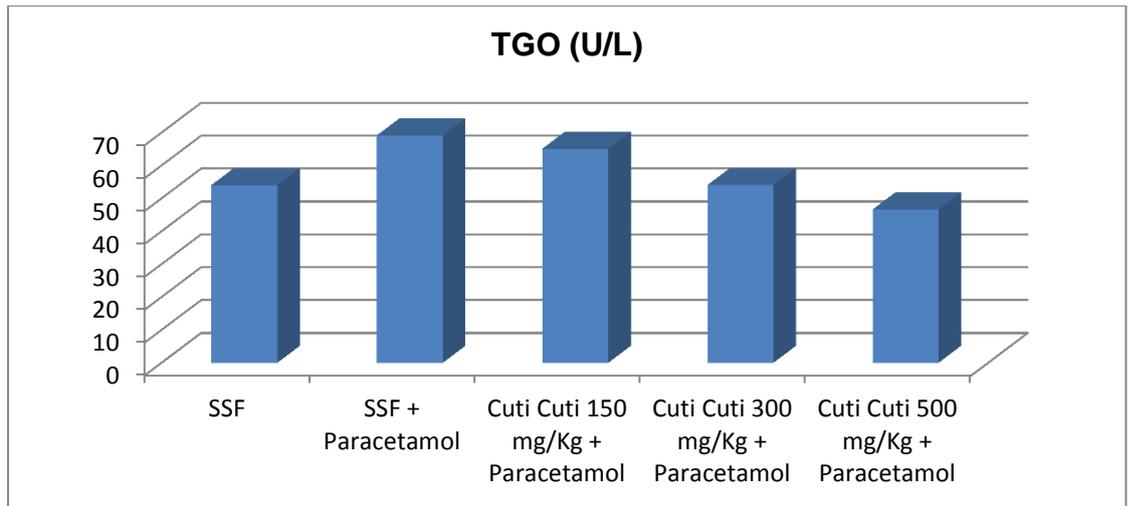


Figura N° 3: Valores medios de TGO en suero sanguíneo de ratas según tratamientos

En la Figura 3 se observa disminución de los niveles de TGO en los grupos de tratamiento con Cuti Cuti, siendo mayor la disminución con la dosis de 500 mg/Kg, se aprecia que existen diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento del Cuti Cuti comparado con el grupo control de Paracetamol.

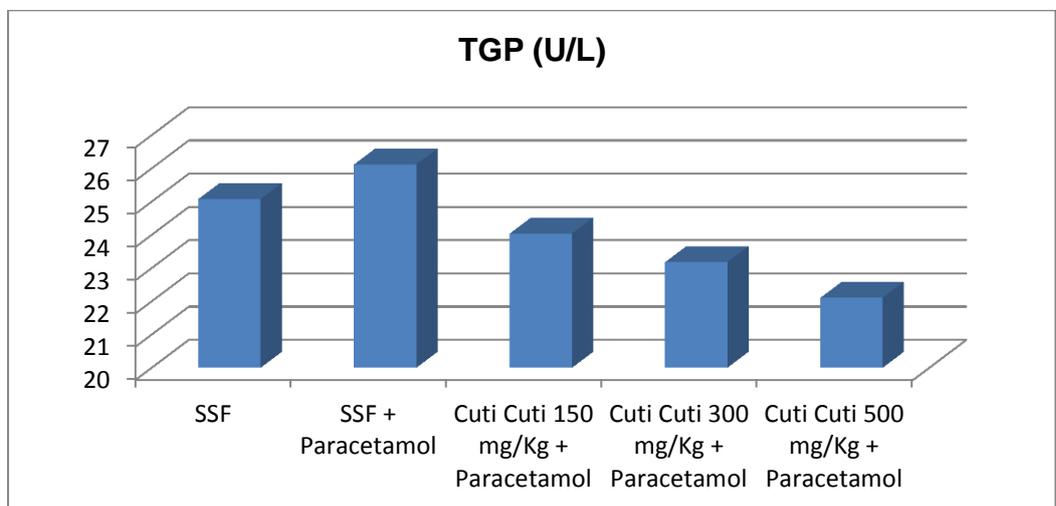


Figura N° 4: Valores medios de TGP en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.

En la Figura 4 se observa disminución de los niveles de TGP en los grupos de tratamiento con Cuti Cuti, siendo mayor la disminución con la dosis de 500 mg/Kg, se aprecia que existen diferencias estadísticas

entre los grupos de tratamiento del Cuti Cuti comparado con el grupo control de Paracetamol.

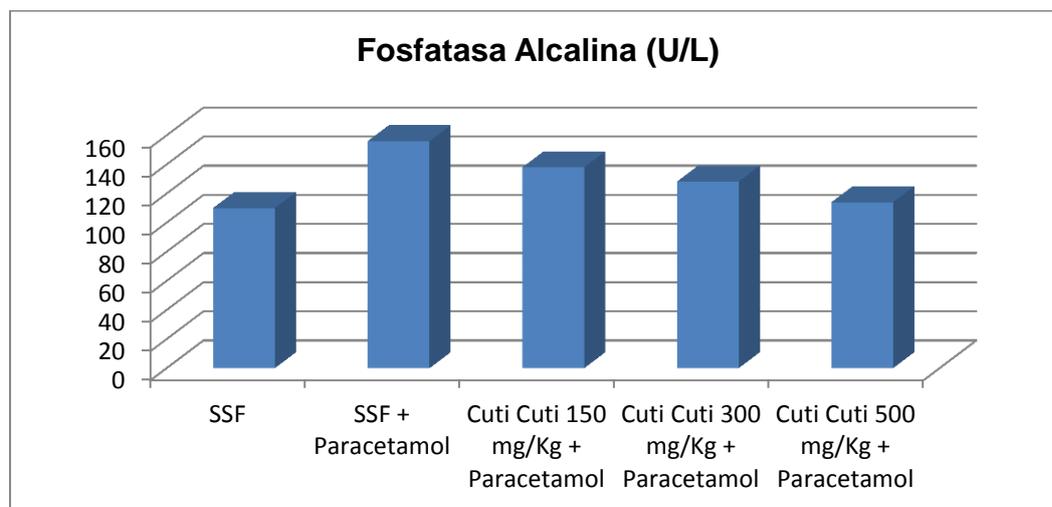


Figura N° 5: Valores medios de Fosfatasa Alcalina en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.

En la Figura 5 se observa disminución de los niveles de Fosfatasa Alcalina en los grupos de tratamiento con Cuti Cuti, siendo mayor la disminución con la dosis de 500 mg/Kg, se aprecia que existen diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento del Cuti Cuti comparado con el grupo control de Paracetamol.

Tabla N° 4: Valores medios de variables bioquímicas en suero sanguíneo de ratas según tratamiento.

Variables bioquímicas	Colesterol total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Glucosa (mg/dL)
Tratamiento	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
SSF	47,2 ± 8,2	35,7 ± 5,6	108,2 ± 12,3
SSF + Paracetamol	50,4 ± 5,4	34,5 ± 7,2	112,1 ± 13,8
Cuti Cuti 150 mg/Kg + Paracetamol	48,3 ± 4,1	36,8 ± 6,3	105,7 ± 14,4
Cuti Cuti 300 mg/Kg + Paracetamol	45,2 ± 6,4	33,7 ± 4,3	99,6 ± 11,3
Cuti Cuti 500 mg/Kg + Paracetamol	42,1 ± 7,3	32,3 ± 5,3	90,5 ± 12,6

La tabla 4 refleja los valores medios de variables bioquímicas en suero sanguíneo de ratas, en los valores de colesterol total y triglicéridos no existe diferencias significativas entre los grupos de

tratamiento ($p > 0,05$). Los valores medios de glucosa sobre todo en los grupos de Cuti Cuti de 300 mg/Kg y 500 mg/Kg comparado con el grupo control Paracetamol y Solución Salina Fisiológica existen diferencias significativas ($p < 0,05$).

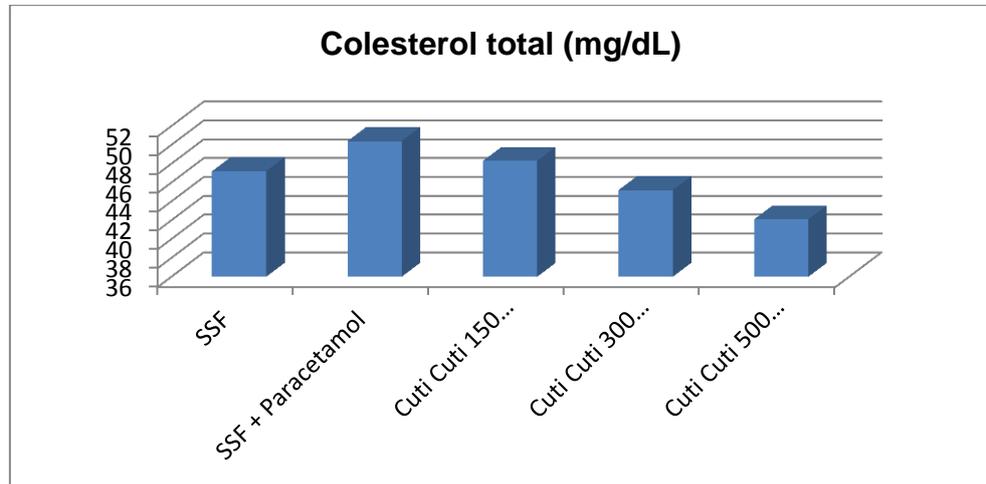


Figura N° 6: Valores medios de Colesterol Total en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.

La Figura 6 muestra que el mayor valor de Colesterol Total fue para el grupo de Paracetamol, sin embargo no se aprecia diferencias estadísticas significativas entre los grupos de tratamiento.

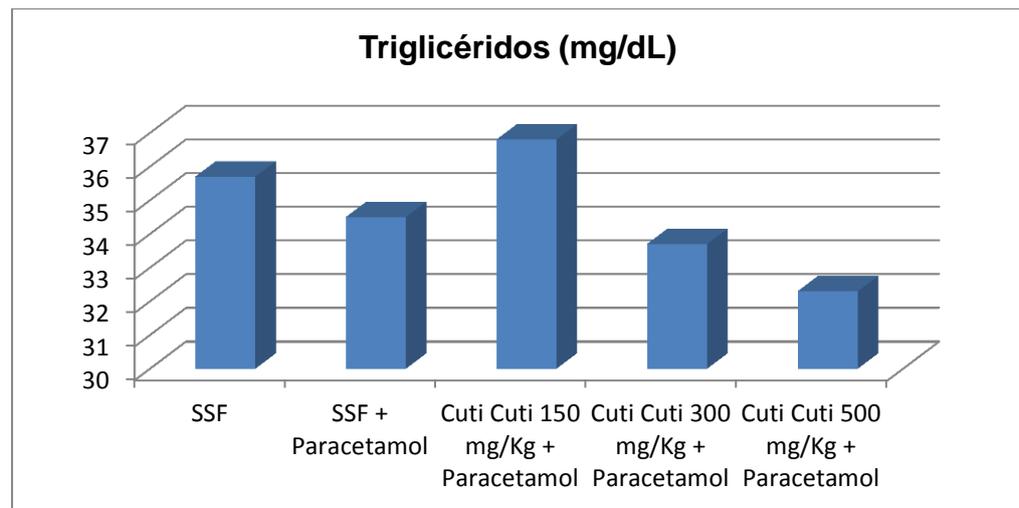


Figura N° 7: Valores medios de Triglicéridos en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.

En la Figura 7 se observa que el mayor valor de Triglicérido fue para el grupo de Cuti Cuti 150 mg/Kg, sin embargo no se aprecia diferencias estadísticas significativas entre los grupos de tratamiento.

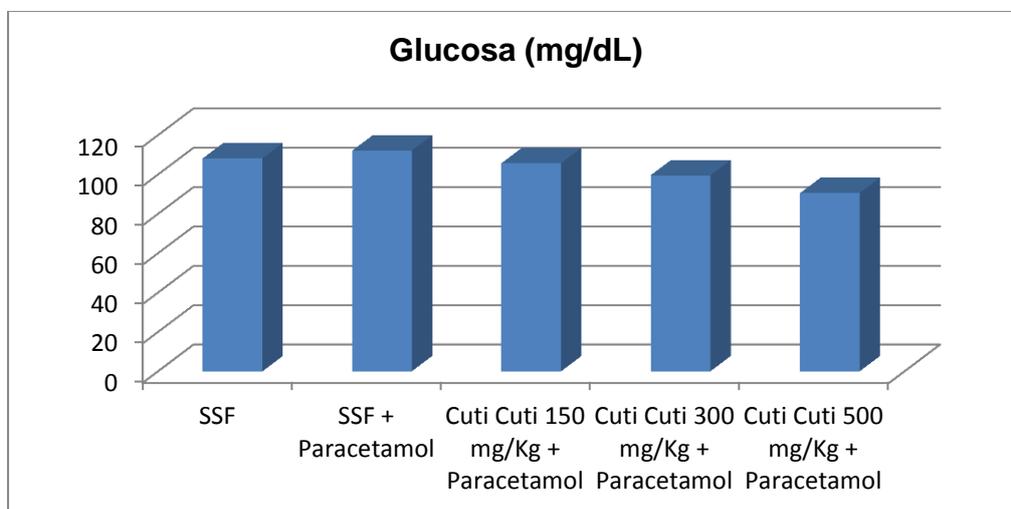


Figura N° 8: Valores medios de Glucosa en suero sanguíneo de ratas según tratamientos.

En la Figura 8 se observa que el menor valor de niveles de glucosa fue para el grupo de Cuti Cuti 500 mg/Kg, se aprecia que existen diferencias estadísticas significativas entre los grupos de tratamiento.

Tabla N° 5: Valores medios y porcentajes de variación del peso corporal en la evaluación del efecto hepatoprotector del Cuti Cuti en ratas.

Perfil Hepático	Tratamiento	Media ± DE	% Variabilidad
Peso (g)	SSF	230,2 ± 18,0	0,0
	SSF + Paracetamol	212,4 ± 15,2	-7,8
	Extracto 150 mg/Kg + Paracetamol	225,3 ± 12,1	-2,0
	Extracto 300 mg/Kg + Paracetamol	234,3 ± 16,7	1,9
	Extracto 500 mg/Kg + Paracetamol	242,5 ± 13,6	5,3

Porcentaje (%) de variación = $[(\text{Valor medio del tratamiento} \times 100) / \text{Valor medio del normal}] - 100$].

En la tabla 5 se aprecia los valores medios y porcentaje de variabilidad del peso luego de los 5 días de tratamiento al evaluar el efecto hepatoprotector del Cuti Cuti en ratas. La mayor reducción de peso corporal de ratas se observó en el grupo del paracetamol, y mayor ganancia de peso se observó en el grupo del Cuti Cuti 500 mg/Kg siendo estadísticamente significativa comparada con el grupo control ($p < 0,05$).

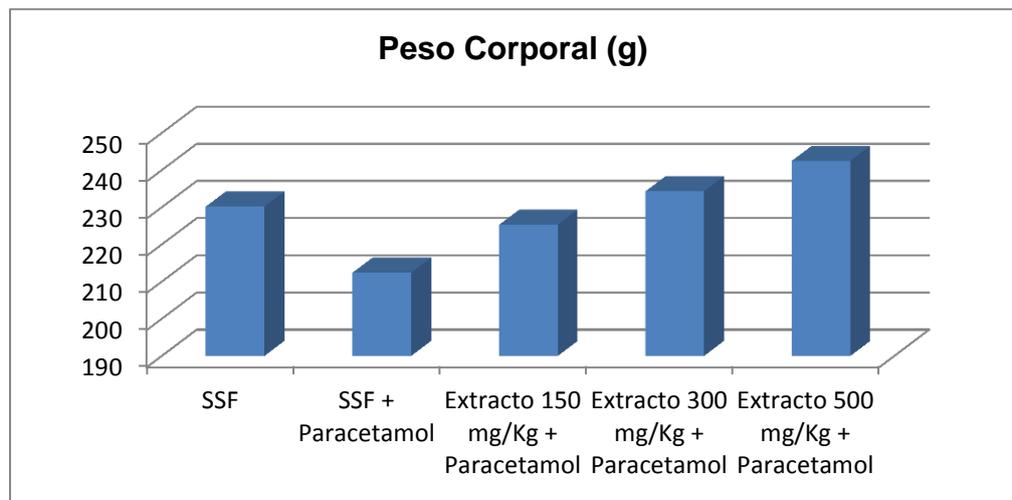


Figura N° 9: Valores medios del Peso Corporal de ratas luego de 5 días de tratamiento en la evaluación del efecto hepatoprotector.

En la Figura 9 se aprecia disminución de peso en el grupo tratado con paracetamol, mientras que los grupos tratados con Cuti Cuti el peso aumenta conforme aumenta la dosis, siendo estadísticamente significativa comparado con el grupo control paracetamol.

4.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Prescott et al. Indica que el “hígado es el encargado de los procesos de detoxificación en fase I y fase II. Existen estudios que muestran que el paracetamol se metaboliza a nivel hepático por varias vías, conduciendo una de ellas a la reacción de conjugación con el ácido glucurónico, mientras que la segunda vía se conjuga con el sulfato, reacciones que tornan inocuo al paracetamol. En cambio, existe otra reacción que lo conduce a la formación de N-acetil imidoquinona, compuesto que tiene la propiedad de realizar un ataque nucleofílico a diversos componentes celulares”.⁴³ El acetaminofén suele producir indicación hepática, su catabolismo principal por la fase II cambia a la fase I produciendo el radical NAPQI, que ocasiona daños en la arquitectura celular; al agotar la reserva de GSH y por la propagación de las EROS que no llegan a ser neutralizadas por los mecanismos antioxidantes, se establece una situación de estrés oxidativo y daño hepatocelular. El daño generado por el paracetamol fue evaluado midiendo el perfil hepático, donde se aprecia que el paracetamol indujo incremento de las transaminasas, fosfatasa alcalina y disminución de las proteínas totales, mientras que la albúmina no registró diferencias significativas. Las actividades de las enzimas TGO, TGP y fosfatasa alcalina, en el presente estudio disminuyeron significativamente comparado con el grupo control paracetamol siendo la dosis del extracto del Cuti Cuti 500 mg/Kg con mayor actividad en estos indicadores de perfil hepático, así mismo aumentó de manera significativa ($p < 0,05$) los niveles séricos de proteínas totales. Nuestros resultados concuerdan con lo encontrado por Arroyo et al. 2012.² quienes evaluaron el efecto hepatoprotector de *Piper aduncum* frente a cirrosis hepática inducidas en ratas. Así mismo concuerdan con los resultados hallados por Troncoso et al 2007.⁴⁴

En tanto en las variables bioquímicas evaluados no se hallaron mayores cambios en los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos, mientras que en los niveles de glucosa si evidenció disminución significativa en el grupo del Cuti Cuti 500 mg/Kg con respecto al grupo control paracetamol (Tabla 3, gráfico 8), los resultados de la presente investigación concuerdan con Anccasi et al 2013⁷ quienes hallaron que el extracto acuoso de las hojas de

Cuti Cuti producen disminución en los niveles de glucosa sanguínea post prandial en ratas.

En la tabla 2 se identificó la presencia de metabolitos secundarios, tales como saponinas, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos, esteroides y flavonoides. La mayoría de los flavonoides son poderosos antioxidantes y poseen diversas actividades antiinflamatorias, los flavonoides son inhibidores de la formación de leucotrieno B₄, potenciadores de la formación de prostaglandina E₂ e inhibidores de la liberación de óxido nítrico.⁴⁵ Así como, actividad hepatoprotectora relacionada con la capacidad de estos de disminuir el estrés oxidativo y atrapar radicales libres, tanto in vivo como in vitro;^{46,47} un ejemplo es el caso de la quercetina, el cual ha demostrado ser efectivo contra el daño hepático en ratas con inducción de cirrosis con tetracloruro de carbono, asociado con un incremento de la capacidad antioxidante del hígado para atrapar radicales peroxilo⁴⁸; y en ratas con obstrucción biliar crónica, el tratamiento con quercetina resultó en una preservación significativa de la actividad de las enzimas antioxidantes, fibrosis menos pronunciada y marcada inhibición de la proliferación ductular biliar.^{49,50}

En las condiciones experimentales se ha demostrado el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico del Cuti Cuti el cual es probable se debe a la presencia de los compuestos fenólicos entre ellos los taninos y flavonoides. Por otro lado, se considera que el peso corporal es un indicador importante pues está involucrado en una serie de cambios orgánicos en diferentes etapas de la vida, es por ello que una variación en su comportamiento sugiere algún efecto adverso de drogas o químicos y se considera significativa si hay una disminución de más del 10% del peso corporal inicial.⁵¹ Este indicador, en este estudio tuvo un comportamiento normal de peso corporal e incluso un ligero aumento en los grupos tratados con Cuti Cuti siendo mayor para el de mayor dosis (500 mg/Kg) y no se observaron síntomas tóxicos evidentes (tabla 4, gráfico 9).

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (*Cuti-Cuti*) afecta el perfil hepático en ratas inducidas con paracetamol, en la investigación se demostró que los niveles de albumina, TGO, TGP Y Fosfatasa alcalina disminuyeron significativamente en comparación con el grupo control, se evidencio que a diferentes dosis del extracto 150, 300 y 500 mg/Kg todos los valores disminuyeron y el de proteínas totales aumento en un gran porcentaje.
2. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (*Cuti-Cuti*) afecta el peso corporal e indicadores bioquímicos en ratas inducidas con Paracetamol, se evidencio mediante los valores medios un porcentaje de variabilidad del peso luego de los 5 días de tratamiento. La reducción de peso corporal de ratas se observó en el grupo del paracetamol, y mayor ganancia de peso se observó en el grupo del Cuti Cuti 500 mg/Kg siendo estadísticamente significativa comparada con el grupo control ($p < 0,05$).
3. Los metabolitos secundarios identificados en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (*Cuti-Cuti*) fueron: Saponinas, taninos, flavonoides, esteroides, compuestos fenólicos y alcaloides, siendo los taninos y flavonoides posiblemente los responsables del efecto

hepatoprotector, en los resultados se evidenciaron una disminución de los niveles de TGO, TGP y fosfatasa alcalina, así mismo un aumento de las proteínas totales siendo este significativo comparado con el grupo control ($p < 0.05$)

5.2. RECOMENDACIONES

1. Según los resultados encontrados en el estudio se recomienda a los investigadores desarrollar otras técnicas experimentales para determinar y comprobar los resultados encontrados sobre las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) así mismo realizar estudios antioxidantes y hepatoprotectores en diferentes modelos experimentales para dar mayor sustento a la actividad hepatoprotectora hallado en el presente estudio
2. Se recomienda a los profesionales de salud evaluar otras variables de perfil hepático como bilirrubina total, bilirrubina directa, grupos sulfhidrilos, glutaril transferasa entre otros usando el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) para corroborar los resultados sobre la actividad hepatoprotectora.
3. Realizar estudios de toxicidad aguda, sub aguda y crónica con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti) para reforzar los resultados encontrados sobre el efecto que este presenta en el peso corporal e indicadores bioquímicos
4. Se recomienda a los profesionales químicos farmacéuticos y bioquímicos purificar y elucidar la estructura química de los componentes activos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Myriopteris aurea* (Cuti-Cuti).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beltrán O, Galindo A, Mendoza Y, Hernández G, Varón A, Garzón M, Prieto J, Pardo R, Otero W, Sabbagh L. Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Rev. Col. Gastroenterol. 2015; 89 – 96
2. Arroyo J, Almora Y, Quino M, Raez E, Martínez J, Buendía J, Baca D, Hañari H. Efecto protector en cirrosis hepática inducida en ratas del extracto etanólico de las hojas de Piper aduncum comparado con silimarina. An Fac med. 2012; 73(2):85-91.
3. Ladero J. Enfermedades hepáticas y enfermedades cardiovasculares. Facultad de Medicina, Universidad de Complutense de Madrid. 2015.
4. Wolf D. Cirrhosis. (En línea). 2017. Consultado 01 agosto 2017. URL disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/185856-overview#a3>
5. Arroyo J, Almora Y, Quino M, Raez E, Martínez J, Buendía J, Baca D, Hañari H. Efecto protector en cirrosis hepática inducida en ratas del extracto etanólico de las hojas de Piper aduncum comparado con silimarina. An Fac med. 2012; 73(2):85-91.
6. Hañari Q, Arroyo J, Herrera O, Herrera H. Efecto hepatoprotector del extracto hidroetanólico atomizado del maíz morado (Zea mays L.) en lesiones hepáticas inducidas en ratas. An Fac med. 2015;76(2):123-28.
7. Anccasi S, Cairo Y, Castillo C. Efecto hipoglicemiante del extracto acuoso de las hojas de Argyrochosma nivea en rattus rattus variedad albinus. Rethur. 2013. 7(2): 1267-1272.
8. Bermúdez D, Escobar R, Boffill M, Betancourt E, Igualada I, Alonso B. Evaluación del potencial hepatoprotector de la Mentha piperitaL previo a la

inducción de hepatotoxicidad con acetaminofén. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2014; 13 (6): 545 – 556.

9. OWLiver. (En Línea). 2017. Enfermedades hepáticas. Consejos Prácticos de la Asociación Española para el estudio del Hígado. (Publicaciones Penmanyer). Consultado 01 agosto 2017. URL disponible en: <http://www.owlmetabolomics.com/enfermedades-hepaticas.aspx>
10. Beltrán O, Galindo A, Mendoza Y, Hernández G, Varón A, Garzón M, Prieto J, Pardo R, Otero W, Sabbagh L. Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Rev Col Gastroenterol. 2015; 30(1)
11. Cortéz L, Montoro M. Datos de laboratorio: Pruebas hepáticas alteradas. (En Línea). 2017. Consultado 25 junio 2017. URL disponible en: http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/48_Datos_laboratorio_Pruebas_hepaticas_alteradas.pdf.
12. Mandal A. Tratamiento de la Enfermedad Hepática. (En Línea). 2017. Consultado 01 agosto 2017. URL disponible en: [http://www.news-medical.net/health/Liver-disease-treatment-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Liver-disease-treatment-(Spanish).aspx)
13. Castañeda B, Castro de la Mata R, Manrique R, Ibañez L, Fujita R, Mendoza E. Estudio fitoquímico y farmacológico de 4 Plantas con efecto hipoglicemiante. Revista Horizonte Médico. 2008; 8(1)
14. Martínez S, González J, Culebras J, Tuñón M. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutr. Hosp. 2002; 17(6): 271-278
15. Escamilla C, Cuevas E, Guevara J. Flavonoides y sus acciones antioxidantes. Rev Fac Med UNAM. 2009; 52(2)
16. Kuklinski, Claudia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural, Farmacognosia. Barcelona: Omega; 2003.

17. Vásquez C, Contreras M, Cervera K, Kawaguchi A, Tupayachi A, Castro A. Investigación química del Cuti Cuti *Myriopteris aurea*. (En Línea) 2017. Consultado 25 junio 2017. URL disponible en:<https://es.scribd.com/doc/54809331/Cuticuti>
18. Castañeda B, Ramiro C, Puebla P, Ibañez L. Efecto del extracto atomizado de las hojas de *Calophyllum brasiliense* “lagarto caspi” sobre la glicemia. *Revista Horizonte Médico*. 2011; 1(1): 7
19. Romero A. Efecto del decocto de *Myriopteris aurea* “Cuti Cuti” sobre la glucemia en *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida. Trujillo. 2011
20. Olivares J. Efecto protector del extracto acuoso de las hojas de *Peumus boldus* (boldo) en la toxicidad hepática inducida por rifampicina en ratas holtzman hembra. (Tesis para optar el título de profesional de Médico Cirujano). UNMSM, Lima. 2015
21. Ramírez F. Efecto gastroprotector, diurético y sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Schkuhria pinnata* (Lamarck) Kuntze (Canchalagua) en ratas albinas. (Tesis para optar el grado de Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental). UNMSM, Lima. 2010
22. Preprinted from *Herbal Secrets of the Rainforest*, 2nd edition, by Leslie Taylor. Published and copyrighted by Sage Press, Inc 2002. Disponible en: <http://www.rain-tree.com/reports/carqueja-techreport.pdf> (Citado 06 noviembre 2016).
23. Cruzado M, Pastor A, Castro N, Cedrón J. Determinación de compuestos fenólicos y actividad antioxidante de extractos de alcachofa (*Cynara scolymus* L.). *Revista de la Sociedad Química del Perú*. 2013
24. Sharapin N, Rocha L, Pinzón. CYTED Organization, and Convenio Andrés Bello Organization. Fundamentos de tecnología de productos

fitoterapéuticos. Programa Iberoamericano de Ciencias y Tecnología para el Desarrollo: Subprograma X Química Fina Farmacéutica, 2000.

25. Taype A, Cairo Y, Castillo C. Efecto hipoglicemiante del extracto acuoso de las hojas de *Argyrochosma nivea* en *rattus rattus* variedad *albinus*. *ReNut*. 2013; 7(2):1267-1272
26. Castañeda B, Castro de la Mata R, Manrique R, Ibañez L. Evaluación de la acción citotóxica del extracto metanólico de *Notholaena nivea* "Cutí Cutí". Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres, Lima. 2013
27. Whu D. Actividad energética y hepatoprotectora de las hojas de *Baccharis lanceolata* (chilca). (Tesis para optar al grado académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica). UNMSM, Lima. 2014
28. Sánchez C, Sotomayor G. Efecto hepatoprotector del zumo de fruta de la *Opuntia ficus* (Tuna), variedad morada, en ratas con intoxicación hepática inducida por paracetamol. (Tesis para optar el título profesional de Licenciado en Nutrición). UNMSM, Lima. 2015
29. Favari L, Arce C, Ortiz J, Pablo S, Soto C, Meléndez M. Efectos hepatoprotector y antioxidante de *Taraxacum officinale* en el daño hepático agudo inducido por el tetracloruro de carbono en la rata. *Rev Mex Cienc Farm*. 2013; 44(4)
30. Tillán J, Bueno V, Carrillo C, Agüero S, Valdés O. Actividad hepatoprotectora del extracto acuoso seco de *Boerhavia erecta* L. (tostón) en ratas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2009; 14(3):29-36
31. Bermúdez D, Escobar R, Boffill M, Betancourt E, Igualada I, Alonso B. Evaluación del potencial hepatoprotector de la *Mentha piperita* L previo a la inducción de hepatotoxicidad con acetaminofén. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 2014; 13 (6): 545 – 556

32. Asqui M. Actividad hepatoprotectora del extracto de diente de león (*Taraxacum officinale*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con hepatotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono. (Tesis para optar el título de Bioquímica Farmacéutica). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador. 2012
33. El Peruano. Ley General de Salud. Lima. Congreso de la República. 20 de julio de 1997
34. Lola S, Quezada S. Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas. Programa Regional de Bioética OPS/OMS. 2013
35. Abreu O, Cuellar A. Estrategias en la selección de plantas a investigar. Instituto de farmacia y alimentos. Universidad de La Habana. Cuba. 2008
36. Bermúdez A, Oliveira M, Velasquez D. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: Una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. INCI. 2005.30 (8)
37. Crotan R, Kumar V, Robbins S. Patología estructural y funcional. Volumen I. 4ª edición. Editorial McGraw-Hill. Interamericana. Madrid. 1990. pp. 39-67.
38. Adelman D, Casale T, Corren J. Alergia e Inmunología. Madrid- España. 2005; 544
39. CYTED. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-I. Búsqueda de principios bioactivos de plantas de la región. Manual de técnicas de investigación; 1995. p. 220
40. Domínguez A. Métodos de Investigación Fitoquímica. México: Limusa Edición 1973:11-115.
41. Lock de Ugaz, O. Investigación Fitoquímica. Segunda Edición. Lima: Editorial Fondo Pontificia Universidad Católica del Perú. 1994.

42. Ochoa C, Granda C, Chapoñan M, Borja R, Borjas P, Ortiz J, Ugaz G, Puerta E, Pucutay M. Efecto Protector de Peumus Boldus en ratas con toxicidad hepática inducida por Paracetamol. CIMEL Ciencia e Investigación Médica. Estudiantil Latinoamericana. 2008
43. Prescott L, Critchley J. Intravenous N-acetilcisteína: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Brit Med J. 1979;2:1097-100
44. Prescott L, Critchley J. Intravenous N-acetilcisteína: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Brit Med J. 1979;2:1097-100
45. López A, González E, Olivera R, Santolaria F, Galindo L, Abreu P, González T, Valladares F. Protein deficiency and muscle damage in carbon tetrachloride induced liver cirrhosis. Food Chem Toxicol. 2003; 41(12):1789-97.
46. Kim H, Kim Y, Lee R. Isolation of quinic acid derivatives and flavonoids from the aerial parts of *Lactuca indica* L. and their hepatoprotective activity in vitro. Bioorg Med Chem Lett. 2007; 17(24):6739-43
47. Perez M, Anaya I, Hoyo C, Victoria C. Effect of flavonoids from *Prosthechea michuacana* on carbon tetrachloride induced acute hepatotoxicity in mice. Pharm Biol. 2011; 49(11):1121-7
48. Kwiecinski R, Felipe B, Correia F, Ferreira A, Rossi H, De Moura F, Filho W, Pedrosa C. Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects. Libyan J Med. 2011; 6
49. Pavanato A, Tuñón J, Sánchez S, Marroni A, Llesuy S, González J, Marroni N. Effects of quercetin on liver damage in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. Dig Dis Sci. 2003; 48(4):824-9

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

“EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *MYRIOPTERIS AUREA* (CUTI-CUTI) EN DAÑO HEPÁTICO AGUDO INDUCIDO EN RATAS”

Problemas	Objetivos	Hipótesis	Variables	Dimensiones	Indicadores	Metodología
<p>GENERAL ¿En qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) tendrán efecto hepatoprotector en daño hepático agudo inducido en ratas?</p> <p>ESPECÍFICOS 1. ¿En qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) afectará el perfil hepático en ratas? 2. ¿En qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) afectará el peso corporal e indicadores bioquímicos en ratas?</p>	<p>GENERAL Determinar en qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) tendrá efecto hepatoprotector en daño hepático agudo</p> <p>ESPECÍFICOS 1. Determinar en qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) afectará el perfil hepático en ratas 2. Determinar en qué medida el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) afectará el peso corporal e indicadores bioquímicos en ratas</p>	<p>GENERAL El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) tiene efecto hepatoprotector en daño hepático agudo inducido en ratas</p> <p>ESPECÍFICAS 1. El extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti- Cuti) afecta el perfil hepático en ratas 2. El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) afecta el peso corporal e indicadores bioquímicos en ratas</p>	<p>VI Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>myriopteris aurea</i></p>	<p>Componentes activos</p>	<p>VI Metabolitos secundarios</p>	<p>Enfoque: Cuantitativo Tipo: Experimental Tipo de estudio: Estudio prospectivo, longitudinal, experimental</p> <p>Población VD: ratas machos cepa Holtzman. Muestra VD: Muestras de sangre de ratas inducidas a toxicidad hepática aguda con peso promedio 220g ± 20 g obtenidos del Instituto Nacional de Salud.</p> <p>Población VI: Planta <i>Myriopteris aurea</i> Muestra VI: Hojas de <i>Myriopteris aurea</i></p>

<p>3. ¿Cuáles podrían ser los posibles metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) responsables del efecto hepatoprotector en ratas?</p>	<p>3. Determinar cuáles serían los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) posiblemente responsables del efecto hepatoprotector en ratas</p>	<p>3. El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Myriopteris aurea</i> (Cuti-Cuti) presenta metabolitos secundarios que posiblemente podrían ser responsables del efecto hepatoprotector en ratas.</p>	<p>VD</p> <p>Daño hepático agudo inducido en ratas</p>	<p>Efecto hepatoprotector</p>	<p>Perfil hepático</p> <p>Variables bioquímicas y peso corporal</p>	<p>Técnica: Observación Instrumento: Ficha de Observación</p> <p>Diseño de Investigación: Diseño para evaluar el efecto hepatoprotector por el método de inducción de toxicidad hepática con paracetamol:</p> <p>Grupo 1: Suero Fisiológico (control negativo)</p> <p>Grupo 2: Paracetamol (control positivo)</p> <p>Grupo 3: Extracto hidroalcohólico de hojas de Cuti-Cuti 150 mg/Kg</p> <p>Grupo 4: Extracto hidroalcohólico de hojas de Cuti-Cuti 300 mg/Kg</p> <p>Grupo 5: Extracto hidroalcohólico de hojas de Cuti-Cuti 500</p>
---	--	---	---	-------------------------------	---	---

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

 UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

MUSEO DE HISTORIA NATURAL

"Año del Buen Servicio al Ciudadano"

CONSTANCIA N° 203-USM-2017

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (ramas trozadas), recibida de Luis Demetrio **ASTOHUILICA DE LA CRUZ**; estudiante de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, ha sido estudiada y clasificada como: ***Myriopteris aurea*** (Poir.) Grusz Windham; y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Christenhusz et al. (2011):

DIVISION: MONILOPHYTA

CLASE: POLYPODIOPSIDA

ORDEN: POLYPODIALES

FAMILIA: PTERIDACEAE

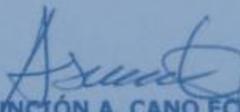
GENERO: *Myriopteris*

ESPECIE: *Myriopteris aurea* (Poir.) Grusz Windham

Nombre vulgar: "Cuti Cuti".
Determinado por: Mg. Asunción Cano Echevarría

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que considere pertinente

Lima, 19 de setiembre de 2017


Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)



ANEXO 3. TESTIMONIOS FOTOGRÁFICOS



Figura 1: Filtrado del macerado hidroalcohólico



Figura 2: Obtención del filtrado



Figura 3: Secado del extracto en estufa



Figura 4: Obtención del extracto seco

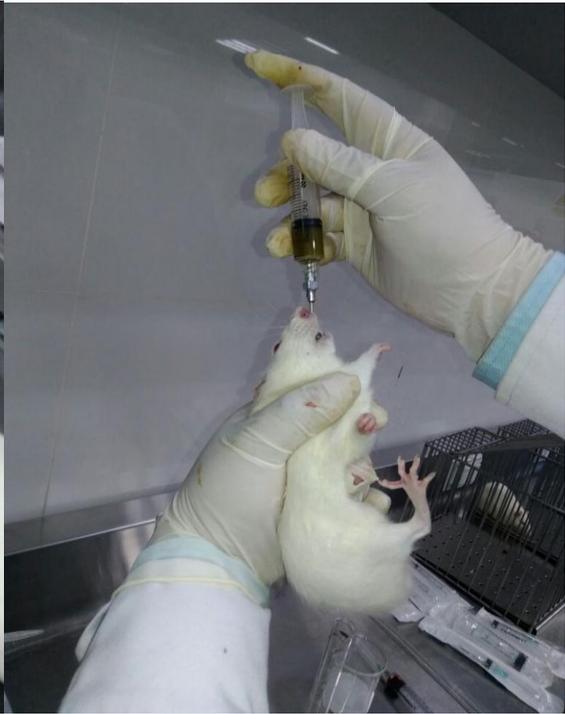


Figura 5: Preparación de material farmacológico **Figura 6:** Administración de los tratamientos



Figura 7: Obtención de muestra de sangre

Figura 8: Rata cepa Holtzmann