

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA  
INSTITUTO SELADIS



**ESTUDIOS PRELIMINARES HACIA LA  
ESTANDARIZACIÓN PARA LA VALORACIÓN  
HEPATOTOXICA Y NEFROTOXICA DE EXTRACTOS  
VEGETALES (*Persea americana*) EN RATONES**

**Elaborado por:**

Univ. Martha Sonia Carita Laruta

TESINA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA

La Paz – Bolivia

2005

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS  
CARRERA DE BIOQUÍMICA  
INSTITUTO SELADIS

**ESTUDIOS PRELIMINARES HACIA LA  
ESTANDARIZACIÓN PARA LA VALORACIÓN  
HEPATOTOXICA Y NEFROTOXICA DE EXTRACTOS  
VEGETALES (*Persea americana*) EN RATONES**

**Elaborado por:**

Martha Sonia Carita Laruta

**Asesores:**

Dra. Evangelina Terán, Dra. Milet Curcuy, Dr. Roger Carvajal Ph.D,

Co Asesora: Dra. Mery Illanes

TESINA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA

La Paz – Bolivia

2005

---

## **Dedicatoria**

*Con todo mi amor, a mi querida familia  
Papá, Mamá, Hermanos. Por su  
confianza y constante aliento durante  
mi formación profesional.*

## AGRADECIMIENTO

A Dios, por todo lo que soy por darme la, vida, salud, Fe, esperanza y la fuerza suficiente para culminar este primer paso tan importante para mi carrera profesional.

A mi Papá y Mamá, por la vida que me dieron, por mi existencia, por mi educación y por el constante apoyo incondicional que me brindaron.

A mis asesores Dra. Evangelina Terán, Dra. Milet Curcuy, Dr. Roger Carvajal. Quienes me brindaron su valiosa colaboración en el momento en el que les solicite y hacer posible la realización del presente trabajo.

A la persona que confía en mi, me impulsa, por su ayuda incondicional, sobre todo me tiene mucha paciencia, mi hermana Emy.

Al Instituto SELADIS donde se realizó este trabajo y a sus integrantes en especial a la Dra. Mery Illanes y Dra. Virginia Rivas.

A los Docentes de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la UMSA, por impartirme sus conocimientos y amistad durante mi formación académica en la facultad.

Y a todas las personas que de alguna manera hicieron posible la elaboración y culminación del presente trabajo.

## RESUMEN

El presente trabajo, tiene como objetivo realizar estudios preliminares para la valoración Hepatotóxica y Nefrotóxica de extractos vegetales; en este trabajo se toma al extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* (palta), debido a que esta semilla es utilizada como medicina natural por su efecto.

No obstante, son evidentes los peligros que entrañan la simple confianza en los remedios a base de plantas, debido a la presencia en ciertas plantas de sustancias con efectos tóxicos como: alcaloides, triterpenos, sesquiterpénicas, saponinas, etcétera (13).

El estudio preliminar se realizó empleando las pruebas bioquímicas enzimáticas para aspartato aminotransferasa (ASAT), alanin aminotransferasa (ALAT), la medición de urea y análisis histopatológicos de hígado y riñón; para tal fin se utilizó modelos biológicos "in vivo" (ratones) el extracto acuoso fue administrado por V.O. las dosis equivalentes a 0.25 g/Kg de peso, 0.5 g/Kg de peso, 1 g/Kg de peso.

Según los resultados hallados del estudio preliminar, se puede decir que el extracto acuoso de la semilla de *Persea americana*, en las diferentes dosis ensayadas en este trabajo. Se tiene que a la dosis mayor del extracto acuoso administrado en los animales presenta un incremento y disminución en los valores obtenidos de las enzimas ASAT, ALAT respectivamente y UREA disminuida. Este incremento y disminución de las enzimas, nos podría indicar un daño hepático leve debido a la lesión hepatocelular; producida por algunos de los compuestos químicos como taninos y saponinas, que contiene la semilla de la *Persea americana*. Sin embargo dicho cambio en los valores se demostró que no es significativo respecto a los valores de referencia.

El análisis macroscópico de los órganos estudiados no reportó ningún dato de interés, siendo su aspecto normal para todos en los animales tratados (con extracto acuoso de la semilla de *Persea americana*) y grupo control negativo.

Histológicamente, se centro en hígado y riñón, donde los hallazgos histológicos permiten afirmar relativamente que los daños observados no son significativos respecto a los controles, solo algunos cambios de los mismos. Es así que en el caso del hígado se describe la presencia de las zonas de esteatosis microvacuolar aumentada; irregularidades nucleares en los hepatocitos y acumulo de linfocitos, neutrofilos en espacio porta del grupo de animales que reciben la dosis más alta. En el caso del riñón, solo se aprecia congestión vascular aumentada y congestión glomerular; infiltrado linfocitario en pelvis renal; linfocitos en parénquima renal en la dosis más alta.

De modo que según estos resultados preliminares obtenidos no se puede decir con certeza que el producto estudiado no sea Hepatotóxica o Nefrotóxica; debido a que la experiencia se realizó en una cantidad no representativa de animales. Pero servirá para dar pauta a estudios posteriores y así confirmar dichos resultados.

## SUMARIO

1. Introducción	1
2. Justificación.....	4
3. Objetivos	6
3.1	Objetivo
general.....	6
3.2.	Objetivos
específicos.....	6
4. Diseño	Teórico
.....	7
4.1 Marco	Referencial
.....	7
4.1.1	Hepatopatías inducida por toxinas y fármacos.....
	7
4.1.2	Clasificación de los agentes Hepatotóxicos.....
	8
4.1.3.	Hepatotoxinas
Naturales.....	10
	4.1.3.1
Patrones morfológicos de lesión hepática.....	11
4.1.3.2	Nefropatía inducida por toxinas y fármacos.....
	11

4.1.3.3	Clasificación de los agentes Nefrotóxicos.....	12
4.1.4	Evaluación del rendimiento renal.....	12
4.1.4.1	Patrones morfológicos de lesión del riñón.....	13
4.1.5	Antecedentes generales de la <i>Persea americana</i> .....	15
4.1.5.1	Antecedentes de toxicidad de la <i>Persea americana</i> .....	15
4.2	Marco Teórico .....	17
4.2.1.	Hepatotoxicidad aguda.....	17
4.2.2	Nefrotoxicidad aguda .....	17
4.2.3	Vegetal en estudio <i>Persea americana</i> (palta) .....	18
4.2.3.1	Descripción Botánica .....	18
4.2.3.2	Historia .....	19
4.2.3.3	Usos Etnomédicos .....	21
4.2.3.4	Química..... .....	22
4.2.3.5	Fitoquímica de la semilla de <i>Persea americana</i> .....	23

4.2.3.6	Farmacología	y	Actividad	Biológica	
	.....				23
4.2.4	Indicadores	Bioquímicos	para	determinar	Hepatotoxicidad
	.....				.....24
4.2.4.1	Transaminasas	(	Aminotransferasas	)	
	.....				24
4.2.4.2	Valoración	de	la	lesión	hepatocelular
	.....				25
4.2.5	Indicadores	Bioquímicos	para	determinar	la Nefrotoxicidad
	.....				.....25
4.2.5.1	Creatinina				...
	.....				25
4.2.5.2	Urea	(NUS		)	
	.....				26
4.3	Referentes				
	Conceptuales.....				27
5.				Diseño	
	Metodológico.....				30
5.2		Variables			en
	estudio.....				30
5.3		Métodos			de
	Investigación.....				30
5.3.1		Tipo			de
	Investigación.....				31
5.3.2		Métodos,		Materiales	y
	Técnicas.....				31



5.3.2.1				
Metodología.....				31
5.3.2.2	Procedimientos, para determinar	Transaminasas	y	
urea.....				34
5.3.2.3	Flujograma	General	de	la
Metodología.....				40
5.3.2.4.				
Materiales.....				42
.5.3.3		Etapa		de
elaboración.....				44
6.			Resultados	
.....				45
7.				
Discusión.....				
... 62				
8.			Conclusión	
.....				65
9.			Recomendaciones	
.....				66
10 .				
Bibliografía.....				
. 67				
11 .			Anexos	
.....				70

## **1. INTRODUCCIÓN.**

En los últimos años ha tomado gran importancia el estudio de las plantas medicinales en muchos países del mundo, debido a que estos productos constituyen una alternativa a las distintas necesidades terapéuticas que el hombre requiere.

El alto costo y efectos adversos de los fármacos de síntesis ha obligado al hombre a hacer uso de los vegetales para aliviar los males que de continuo le acosan, aunque en algunas circunstancias con resultados negativos como consecuencia, entonces acude al médico y éste, que muchas veces desconoce los “principios activos” que posee la planta usada por el enfermo se ve en un gran apuro cuando éste llega con trastornos a veces fatales, queda obligado a iniciar a tientas el tratamiento hasta que el paciente, poco a poco, vaya reaccionando, unas veces hacia la mejoría y otras hacia la gravedad. El médico conociera el grado de toxicidad de las plantas que causaron los problemas, el cuadro desde su principio sería prometedor (3).

En la medicina tradicional, las especies vegetales con fines medicinales o con acción y efecto farmacológico para un determinado propósito, siempre han sido una fuente de recursos para la solución de muchos problemas de salud.

Sin embargo, pese a que el uso de estos recursos les da una validez práctica, está en gran parte de los casos carece del respaldo científico que asegure la confiabilidad de dichos recursos en el tratamiento de una determinada

---

enfermedad u otro propósito. Debido a que existe la necesidad, cada vez mayor, de elaborar modelos biológicos in Vitro o in vivo que respalden o valoren los usos atribuidos a la medicina herbolaria tradicional y, sobre todo, tener muy en cuenta los efectos indeseables de toxicidad que podrían producir al sujeto a nivel de órganos de vital importancia , como hígado y riñón . Este hecho, ha llevado a considerar la importancia de realizar este estudio para demostrar que los productos naturales, no son necesariamente inocuos por el simple hecho de que sean naturales, sino que pueden tener ciertos metabolitos tóxicos que actúen a un determinado nivel del organismo, produciendo daño, lo cual debe necesariamente ser explorado.

En este trabajo se realiza el estudio preliminar para la valoración hepatotóxica y nefrotóxica de extractos vegetales en ratones; en este caso se utilizó el extracto de la *Persea americana*, sobre la base de que esta planta en estudios anteriores, mostró un efecto farmacológico anticonceptivo (1).

Para explorar un probable efecto tóxico experimentalmente, se estandarizó un modelo biológico que relativamente permitió evaluar la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad que pueda presentar las diferentes dosis del extracto. En este caso se trabajó con el extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* (palta); se analizaron tres dosis, para lo que se realizó esta experiencia en un modelo biológico en ratones.

Según los resultados hallados en el estudio preliminar se puede evaluar, que el extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* (palta), en las diferentes dosis ensayadas con el extracto, a la dosis máxima 1 g/Kg de peso, no produce nefrotoxicidad ni hepatotoxicidad relativamente. Pero este resultado debe ser confirmado en lo posterior utilizando un mayor número de animales (ratones) y empleando método de análisis estadístico.

## **2. JUSTIFICACIÓN.**

El hombre, desde su existencia, ha hecho uso de las plantas para proporcionar alivio a los malestares que le acosa; ese uso ha llegado hasta nuestros días. En las regiones cálidas de La Paz existe un elevado número de plantas que tienen un efecto o acción medicinal.

En la antigüedad y actualmente existe personajes (médicos naturistas o callahuayas) que se dedican a la aplicación de la acción medicinal que cumplen ciertas plantas o las semillas de estas. En algunos casos sin tener un conocimiento acerca de la toxicidad que podría o no presentar ciertas plantas medicinales con relación a una dosis determinada, y sobre los efectos adversos que podrían producir a lo largo de los años.

De acuerdo con lo anterior, corresponde conocer. Si los extractos vegetales puedan producir algún daño a nivel de un órgano determinado.

Por tanto, el estudio preliminar de la estandarización para la valoración hepatotóxica y Nefrotóxica de extractos vegetales servirá para conocer a que dosis debe utilizarse el extracto, sin producir daño.

Fuentes bibliográficas reportan, que la semilla de esta fruta cortada en pedacitos y estos tostados y pulverizados, sirve para las disenterías (2). Una acción adversa que puede producir tanto las hojas, semilla de la *Persea americana*, esta relacionada con un efecto abortivo y esterilizante (3).

---

En el caso de la semilla de la *Persea americana* (palta), se tienen datos experimentales que indican, que presenta un efecto anticonceptivo, ya que inhibe las implantaciones embrionarias en un mayor porcentaje a una dosis de 1g/Kg de peso, dosis que resultó en un presumible efecto teratogeno para los embriones de las ratas en experiencia (1).

Sin embargo a pesar de haber encontrado algún grado de toxicidad, no se sabe a que dosis comienza el efecto tóxico si afecta a otros órganos. Este trabajo permitirá obtener la estandarización para valorar y evaluar el daño producido en órganos específicos como **hígado** y **riñón**. Este trabajo también sentara las bases para continuar con los modelos preclínicos.

Asimismo, conociendo el daño producido o no del extracto vegetal se podrán evaluar otros modelos preclínicos para su valoración correspondiente.

### **3. OBJETIVOS.**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL.**

Contribuir experimentalmente a la estandarización para la valoración Hepatotóxica y Nefrotóxica de extractos vegetales (Semilla de *Persea americana*) en ratones con base en indicadores Bioquímicos e Histopatológicos.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

1. Determinar la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad reflejada mediante los indicadores bioquímicos específicos:
  - Transaminasas: Aspartato aminotransferasa (ASAT/ TGO), Alanin aminotransferasa (ALAT / TGP).
  - Urea.
  
2. Evaluar histológicamente el daño producido o no en riñón e hígado.
  
3. Establecer el daño que pueda producir o no el extracto vegetal. (semilla de la *Persea americana*)

## **4. DISEÑO TEORICO**

### **4.1 MARCO REFERENCIAL**

#### **4.1.1 HEPATOPATIAS INDUCIDA POR TOXINAS Y FÁRMACOS**

Un gran número de agentes químicos y biológicos pueden inducir hepatopatía. Algunas hepatotoxinas son productos de plantas, algunas son minerales, y muchas son productos, derivados o desperdicios de las industrias química y farmacéutica. Algunas toxinas naturales, tales como los péptidos de la *Amanita phalloides* y hongos venenos relacionados, los alcaloides de la pirrolicidina y la toxina del fruto de las cicádeas, son utilizados como alimentos o medicinas populares, ignorándose su toxicidad (6).

Muchas medicaciones pueden producir anomalías bioquímicas en la sangre las cuales están relacionadas con el hígado. Fármacos corrientemente utilizados, como aspirina, furosemida, anticonvulsivantes, antianémicos y psicoterápicos, elevan frecuentemente la ASAT durante la primera o segunda semana de administración. Los efectos adversos varían desde alteraciones moderadas de ASAT o ALAT a hepatitis crónica y cirrosis. Los efectos medicamentosos adversos sobre el hígado pueden aparecer como reacciones previsibles o no previsibles (5).

La importancia de la hepatopatía inducida por fármacos se basa en su frecuencia y su carácter. Aunque las reacciones a los fármacos son responsables de menos de 10% de todos los casos de hepatitis manifiesta, adquieren mayor importancia con la edad avanzada, alcanzando hasta 50% de los casos de hepatitis manifiesta en los pacientes mayores de 50 años. Asimismo debe destacarse El riesgo que existe de contraer una hepatopatía crónica, particularmente neoplásica, por la exposición laboral prolongada a químicos tóxicos o por la ingestión de mico toxinas y otras hepatotoxinas naturales. Los fármacos también pueden llevar a hepatopatía crónica (6).

---



La literatura nos muestra los daños producidos en Hígado y Riñón independientemente cuál fuera el agente causal. Mediante la medición y análisis de los parámetros que reflejen tal lesión. Con relación al hígado, muestra la medición de enzimas y análisis histológico. Referente al Riñón reportan como uno de los parámetros medición de UREA (NUS) y análisis histológico.

Las actividades aspartato aminotransferasa (ASAT/GOT) y alanin aminotransferasa (ALAT/GPT) han sido utilizados como indicadores de lesión hepatocelular desde 1955. La ASAT está presente en muchos órganos, aparte el hígado, incluyendo el corazón y el músculo, mientras que la ALAT se encuentra principalmente en el hígado (5).

Los resultados de las mediciones o exámenes son utilizados para valorar el estado del hígado. Tomando en cuenta la valoración de la lesión hepatocelular: Elevaciones súbitas y drásticas de la ASAT pueden ser consecutivas a la exposición a tóxicos. Respecto a la enzima ALAT en enfermedades hepatocelulares distintas de la hepatitis vírica la elevación de las transaminasas es tal que la proporción de ALAT a ASAT es menor de 1 (5).

La enzima ASAT se utiliza para vigilar la terapéutica con fármacos potencialmente hepatotóxicos, un resultado de más de 3 veces el límite superior de la normalidad debe señalar la detención de la terapéutica (6,10).

Trabajos experimentales con animales hacen suponer que el grado de elevación de la ASAT sérica esta en relación con la extensión de la necrosis miocárdica (5).

#### **4.1.1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES HEPATOTOXICOS.**

---

Los agentes responsables de producir hepatopatías, están divididas en dos categorías: Hepatotoxinas previsibles (intrínsecas) y hepatotoxinas no previsibles (idiosincrásicas) (6).

### **Hepatotoxinas previsibles (intrínsecas).**

Existen dos tipos principales de hepatotoxinas intrínsecas, directas e indirectas. Las *hepatotoxinas directas* destruyen los hepatocitos por un ataque químico directo por ejemplo, peroxidación de lípidos y desnaturalización de las proteínas; otros agentes químicos provocan alteración destructiva de las membranas celulares. Las *hepatotoxinas indirectas* separan o inhiben competitivamente los metabolitos esenciales, reaccionan selectivamente con las moléculas que son esenciales para la integridad celular y distorsionan o interfieren de diversas maneras en las funciones secretoras o metabólicas específicas del hepatocito (6).

Las hepatotoxinas intrínsecas son:

\* *Hepatotoxinas citotóxicas*; producen esteatosis necrosis o ambas. La esteatosis es el resultado de la interferencia en la síntesis de apoproteína, con trastornos en el montaje del complejo requerido de lipoproteínas para el transporte de lípidos a partir del hígado, y de otros defectos en el metabolismo lipídico.

\* *Hepatotoxinas colestásicas*; producen ictericia o disfunción hepática por la interferencia selectiva con los mecanismos o estructuras comprometidos en la excreción de bilis o la captación de sus constituyentes desde la sangre.

Generalmente las hepatotoxinas son indirectas porque son antimetabolitos o actúan en otros procesos de manera selectivas. Algunas, como el acetaminofén, usualmente son hepatotóxicas sólo en grandes sobredosis o en pacientes cuya susceptibilidad está incrementada por otros factores (por ejemplo: alcohol). Otras llevan a lesión citotóxica (por ejemplo: tetraciclinas o agentes oncoterapéuticos) o lesión colestásica (esteroides anabolizantes y

---

anticonceptivos), aun con dosis que están dentro de los límites terapéuticos (6).

### **Hepatopatía por idiosincrasia**

La hepatopatía idiosincrásica parece ser una manifestación de hipersensibilidad. La hepatopatía se puede atribuir a hipersensibilidad si va acompañada de signos clínicos (fiebre, erupción, eosinofilia) y hallazgos histológicos de hipersensibilidad (inflamación eosinofílica o granulomatosa en el hígado). Estas características muestran comprobar su naturaleza si se observa una rápida recurrencia del síndrome tras una dosis de provocación. Esto permiten deducir de que la hepatopatía es debida a una alergia al fármaco y que el fármaco o uno de sus metabolito ha actuado como un hapteno (6).

#### **4.1.1.3 Hepatotoxinas Naturales.**

Se sabe que las plantas que se encuentran en la naturaleza tienden a sintetizar productos químicos tóxicos de forma natural como una simple defensa contra las diferentes agresiones que estas puedan llegar a sufrir ya sea provenientes de insectos, animales y otros agentes bióticos del medio ambiente (7).

Es conveniente recordar que lo que llamamos “principios activos” de una planta son, casi siempre, venenosos cuando se usan en dosis elevada y solo el médico es capaz de autorizar su uso.

Es bueno recordar que de las plantas se obtienen gran parte de nuestros medicamentos, pero los mismos han sido elaborados siguiendo una correcta dosificación de sus principios activos, basados en estudios previos (8).

Por otra parte no debe perderse de vista que en una planta pueda existir muchas propiedades activas alguno de los cuales pueden tener efectos farmacológicos a una dosis de la planta usada, pero en la misma otra propiedad activa puede estar en dosis tóxicas.

---

Por todo esto es estrictamente necesario conocer la toxicidad de los extractos y la dosis a las que tienen efectos medicinales y es inocuo y la dosis en la que tiene efectos deletéreos.

#### **4.1.1.4 PATRONES MORFOLÓGICOS DE LESIÓN HEPÁTICA**

El Hígado es un órgano intrínsecamente único, con un limitado repertorio de respuestas a acontecimientos lesivos, independientemente de su etiología o agente causal. Histológicamente pueden presentarse las siguientes reacciones ó patrones morfológicos de lesión hepática: 1) Necrosis de células hepáticas aisladas al azar, o de pequeños grupos celulares. La necrosis centrolobulillar es característica de la lesión isquémica y de muchas reacciones a fármacos y sustancias químicas tóxicas, 2) lesión difusa de células hepáticas , 3) cambios reactivos en las células de Kupffer y en las células de revestimiento sinusoidales, y un infiltrado inflamatorio en las vías portales y 4) signos de regeneración de los hepatocitos ( 6,21,22,23 ).

#### **4.1.2 NEFROPATÍA INDUCIDA POR TOXINAS Y FÁRMACOS.**

El riñón es altamente susceptible a la lesión tóxica por una variedad de fármacos y químicos. Varios factores potenciales pueden predisponer al riñón a lesiones nefrotóxicas incluyendo: 1) alta exposición a toxinas como consecuencia de un flujo sanguíneo elevado (20 al 25 % del gasto cardíaco); 2) enorme área de superficie tubular epitelial disponible para la interacción directa membrana toxina y/o captación celular específica; 3) mecanismos de concentración urinario que puede aumentar efectivamente la concentración de toxinas no reabsorbidas; 4) enzimas renales capaces de transformar varios agentes a componentes altamente reactivos; y 5) elevadas tasas metabólicas de la célula epitelial tubular que pueden incrementar la susceptibilidad del riñón a ciertos compuestos. La importancia relativa de la lesión nefrotóxica no puede olvidarse porque representa una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal (6).

Así por ejemplo, la ciclosporina que es un polipéptido cíclico hidrofóbico neutro producto del metabolismo fúngico, que se usa con frecuencia como el principal inmunosupresor para prevenir el rechazo al trasplante de órganos sólidos. Su hidrofobicidad lo hace virtualmente insoluble al agua; por lo tanto debe ser disuelto en disolventes orgánicos tales como el etanol y aceite de oliva. Puede ocurrir la nefrotoxicidad en tres periodos de tiempos distintos durante la administración: 1) aguda de horas a días; 2) subaguda, en semanas y 3) crónica, de meses a años. Los periodos agudos y subagudos se caracterizan por la disminución de la tasa de filtración glomerular dependiente de la dosis con niveles de creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo elevados (6 ,9).

La forma crónica de nefrotoxicidad se caracteriza normalmente por el aumento lentamente progresivo de la creatinina sérica. El examen histopatológico revela fibrosis intersticial difusa y glomeruloesclerosis focal (9).

#### **4.1.2.1 CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES NEFROTOXICOS.**

Las sustancias nefrotóxicas que producen, Necrosis tubular aguda son los siguientes:

1. Antimicrobianos (amino glucósidos, tetraciclinas, anfotericina polimexina, cefalosporinas).
2. Metales pesados (mercurio, plomo, arsénico, sales de oro, bario).
3. Compuestos diversos (cisplatino, doxorubicina, estreptozocina, metoxiflurano, halotano, etilenglicol, tetracloruro de carbono, disolventes orgánicos) (9).

El antibiótico Bacitracina, es un antimicrobiano que ataca a las bacterias gram positivas, pero tiene un efecto adverso por su poder nefrotóxico, por lo que generalmente no se la usa por vía parenteral (10).

#### **4.1.2.2 EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO RENAL.**

---

Según la literatura indican que los niveles circulantes de urea y creatinina se utilizan a menudo para evaluar el rendimiento renal: Como la medición de niveles de nitrógeno ureico en sangre (NUS) que es la cantidad de sustancias nitrogenadas presentes en la sangre en forma de urea llegando a una azoemia. Este estado tóxico esta provocado por el fracaso renal que impide la extracción de urea de la sangre y los niveles de NUS disminuyen en las hepatopatias (25). La patogénesis de la azoemia renal consiste principalmente en una disminución del filtrado glomerular, una de las disfunciones principales se tiene que ciertos desechos corporales removidos normalmente por el riñón ( urea, ácido úrico, creatinina ) no filtran totalmente y, por tanto, retención ó acumulación de estas sustancias en el plasma como consecuencia de una enfermedad renal crónica ó aguda (23).

La disminución significativa del NUS solo se observa en algunas alteraciones. Además de una mala nutrición, la ingesta alta de líquidos o la administración excesiva de líquido por vía intravenosa en presencia de función renal normal desembocarán en una disminución del NUS, puesto que se reabsorberá en los tubos renales una cantidad relativamente pequeña de urea. Por otra parte la enfermedad hepática grave puede provocar reducción de la síntesis de la urea debido a la menor actividad de su ciclo ornitina –arginina-urea (23, 26).

#### **4.1.2.3 PATRONES MORFOLÓGICOS DE LESIÓN DEL RIÑÓN.**

El conocer detalladamente la estructura histológica del riñón nos ayuda a comprender las diferentes alteraciones que pueden ocurrir en él, ya que tienen importantes repercusiones en el organismo y básicamente pueden afectar a sus cuatro componentes: los vasos sanguíneos, glomérulos, túbulos y el intersticio (21,22). Las alteraciones de los vasos sanguíneos,

---

principalmente de tipo obstructivo, provocan infartos de la zona afectada tanto en la corteza como en la médula. Las afecciones del glomérulo renal, principalmente de carácter inmunitario, afectarán según el tipo de lesión específica como las diferentes formas de glomerulonefritis, síndrome nefrítico. Las lesiones tubulo intersticiales por lo general son de carácter tóxico ó infeccioso y pueden causar necrosis tubular aguda, nefritis tubulointersticial aguda o crónica. Asimismo, el sistema tubular es el origen de los principales tumores primarios del riñón como adenomas renales; cualquiera de estos trastornos puede causar insuficiencia renal y llevar al desarrollo de riñones terminales, que llegan a requerir de transplantes (22).

La bibliografía muestra, los cambios histológicos observados en un **glomérulo nefritis**. Hiper celularidad glomerular que se debe a uno de los factores siguientes o a su combinación: - Proliferación de las células mesangiales, endoteliales, en ciertos casos, del epitelio parietal. – Infiltración leucocitaria, compuesta por neutrofilos, monocitos y, en algunos casos, linfocitos. La proliferación y la infiltración leucocitaria son difusas, es decir, afectan a todos los lóbulos de todos los glomérulos (23). En una glomérulo nefritis aguda, además, también existe tumefacción de las células endoteliales de manera que la combinación de tumefacción, proliferación e infiltración leucocitaria provoca la obliteración de los capilares (23).

**Respecto a la enfermedad de los túbulos y del intersticio**, la bibliografía nos muestra la nefritis tubulointersticial (NTI) provocada por medicamentos y tóxicos; pueden producir lesión renal al menos a través de tres mecanismos: 1) provocar una reacción inmunitaria intersticial Ejemplo nefritis aguda por hipersensibilidad inducida por medicamentos como penicilina sintética. Histológicamente, las alteraciones se encuentran en el intersticio, en el que existen un importante edema e infiltración por células mononucleares, sobretodo linfocitos y macrófagos. Pueden encontrarse

eusinofilos y neutrofilos, a veces muy abundantes, mientras que en ocasiones se observan células plasmáticas y basófilos en escaso número (23).

#### **4.1.3 ANTECEDENTES GENERALES DE LA *Persea americana* (palta).**

Es una planta propia de las regiones tropicales y subtropicales, que posee muchas virtudes medicinales, es uno de los mejores remedios contra la disentería cuando se usa como infusión de media cucharilla tostada y media cucharilla cruda del polvo que se obtiene moliendo, raspando o rallando la pepa o semilla de la palta ( 4).

##### **4.1.3.1 ANTECEDENTES DE TOXICIDAD DE LA *Persea americana*.**

Se tiene como dato preliminar el hecho; de que se detectó un efecto deletéreo del extracto acuoso, ya que a dosis de 1 g/Kg de peso, que resultó en un presumible efecto teratógeno para los embriones de las ratas en lo que se experimentaba un efecto antiimplantación. Además dosis en la que se observó el efecto era aquella en la que se mostraba un mayor porcentaje de actividad antiimplantación. Todo esto indica, que la *Persea americana* sí tiene un efecto de antiimplantación pero no asegura que tenga un efecto anticonceptivo, ya que no se encontró la dosis que inhiba totalmente los sitios de implantación (1).

Se detecto un efecto deletéreo del extracto; ya que a dosis de 1 g/Kg de peso, el extracto de *Persea americana* resultó un presumible efecto teratógeno para los embriones, además de ser la dosis donde se observó un mayor porcentaje de antiimplantación. La dosis de 0.1g/Kg de peso, cuyo promedio de

---



antiimplantación no presento mal formaciones embrionarias, podría ser la dosis óptima; ya que además de tener un efecto de antiimplantación, no causa ningún efecto teratógico; claro esta que el efecto teratológico no será importante al no existir implantación, pero si deberá ser evaluado si se considera que puede ser un inductor de mutagenicidad, cuyo proceso puede afectar a un animal adulto o a la mujer en caso de utilizar la *Persea americana* como anticonceptivo (1).

En su composición química la *Persea americana* contiene saponinas y taninos, y el responsable del efecto de antiimplantación podría estar dado por estos compuestos, ya que está reportado que las saponinas causan hemólisis en los glóbulos rojos de humanos; pueden ser precursores de hormonas gestágenos, como por ejemplo la progesterona, y en las plantas esta hormona se produce a partir de las saponinas, presentes en algunas plantas. Como se sabe que la progesterona es responsable de la nidación (implantación) y del mantenimiento de la gestación, y a dosis altas de progesterona se inhibe la descarga de GnRH, en consecuencia, la secreción de gonadotropinas por la adenohipofisis. Este efecto puede ser el regulador de la duración del diestro que evita el desarrollo de folículos, bloqueando la ovulación (1).

Se tienen datos, que las saponinas son materia inicial para la preparación de varios productos farmacéuticos, entre ellos cortisona, anticonceptivos y estrógenos. Razón por lo cual se cree que algunas moléculas relacionadas con las saponinas podrían estar vinculadas con el efecto anticonceptivo (antiimplantación) de la *Persea americana* (1).

## **4.2 MARCO TEORICO.**

### **4.2.1 HEPATOTOXICIDAD AGUDA.**

La hepatopatía tóxica aguda puede ser: 1) principalmente citotóxica; 2) colestásica, induciendo principalmente la detención del flujo biliar; 3) Mixta, o sea, con hallazgos citotóxicos o colestásicos prominentes. La mayoría de toxinas intrínsecas producen principalmente lesión citotóxica (necrosis, esteatosis o ambas). Hay dos tipos de lesión colestásica: uno va acompañada de inflamación portal y lesión evidente, aunque leve, de los hepatocitos; este tipo es denominado colestasís hepatocanalicular o de sensibilidad. El segundo tipo va acompañado por poca inflamación y aun menos lesión de los hepatocitos y es denominada colestasis inducida por esteroides o canalicular. El tipo hepatocanalicular es ejemplificado por la ictericia ocasionada por la clorpromacina y el tipo canalicular por la ictericia debida a los esteroides anabolizantes o anticonceptivos (6).

La esteatosis aguda, tal como la ocasionada por la administración parenteral de la tetraciclina o por sobre dosis de aspirina, lleva a hallazgos clínicos y bioquímicos que semejan los del hígado graso agudo del embarazo y los del síndrome de Reye, al que también se asemejan histológicamente. (En estas condiciones, la esteatosis es microvesicular, en contraste con la esteatosis macrovesicular del hígado esteatótico alcohólico.). Los niveles de aminotransferasas, en general son algo más bajos que de una necrosis hepática (6).

### **4.2.2 NEFROTOXICIDAD AGUDA.**

Se puede ejemplificar la toxicidad que ocurre con los aminoglucósidos; esta se asocia con la acumulación de citosegrosomas intracelulares, muchos con cuerpos mieloides y finalmente, necrosis de la célula epitelial tubular que

---

involucra de forma predominante las primeras porciones del túbulo proximal. Los mecanismos patogénicos responsables de la reducción en el filtrado glomerular pueden deberse a alteraciones tanto en el flujo plasmático glomerular como en la ultrafiltración seguida de obstrucción intratubular.

La nefrotoxicidad se caracteriza al inicio por enzimuria, glucosuria, aminoaciduria y b2-microglobulinuria. El progresivo aumento de los niveles de creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo ocurren sin los característicos cambios en el sedimento urinario (11).

### **4.2.3 VEGETAL EN ESTUDIO (*Persea americana*).**

#### **4.2.3.1 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA.**

Familia: Lauraceae

Nombre científico: *Persea americana*

Nombre común: **Palta en Bolivia, Aguacate en México.**

Árbol grande o de tamaño mediano, frecuentemente de 20 metros de alto, con una copa muy densa, redondeada o alargada, y ramas jóvenes glabras, pilosas, frecuentemente glaucas. Hojas con pecíolos delgados de 2 a 6 cm. de largo, de ovals a elípticas, algunas veces ovaladas; la mayoría de 10 a 30 cm. de largo; agudas o acuminadas; desiguales en la base y de agudas a redondas cactáceas, penninervias, verde oscuras en la haz; frecuentemente lustrosas, pálidas y glaucas por el envés, glabras, casi glabras o pilosas, con pelos cortos y esparcidos, especialmente al lo largo de las nervaduras. Inflorescencias, pocas o muchas, cerca de las terminaciones de las ramas de 6 a 20 cm de largo pedunculadas; los pedicelos delgados, de 3 a 6 mm de largo; perianto pálido (12).

Originaria del caribe, Guatemala , México crece en altitudes de 100 a 2600 m.s.n.m. cultivada en huertos familiares o bosques caducifolio (Oaxaca); bosque de encino ( Chiapas ) ; bosque de pino-encino ( Guerrero, Morelos,

Tamaulipas); bosque templado húmedo ( Chiapas); Selva alta perennifolia sin perturbar (Veracruz); valle (Chiapas, Jalisco, Querétaro); zonas perturbadas por actividades humanas (Veracruz), datos recientes muestran que el origen es de la región andina amazónica (12).

#### 4.2.3.2 HISTORIA.

El aguacate es un árbol originario de América. Los antiguos mexicanos denominaron auácati al fruto y aucaquáhuitl al árbol, aunque la misma planta también recibió el nombre de pauatl. La etimología del nombre es incierta: la palabra auácatl se emplea en la lengua náhuatl también para designar a los testículos quizá por asociación morfológica con el fruto cuando cuelga en el árbol. Desde tiempos remotos esta planta ha sido valorada por sus propiedades alimentarias y medicinales. El fruto muy estimado por su aroma y exquisito sabor, le dio a la planta el calificativo de *Persea gratissima*, según la nomenclatura botánica de otros tiempos (13).

Para los indígenas informantes de fray Bernardino de Sahagún en el siglo XVI, el uso medicinal del auácatl se **limitaba a su semilla o cuesco**, el cual, molido y untado, era benéfico en el tratamiento de infecciones de las orejas, para las postillas y la sarna, contra las llagas podridas y lesiones del cuero cabelludo y caspa. **La única contraindicación en el uso del aguacate, según esta misma** fuente, se refiere a que no debían usarlo las mujeres durante el tiempo en que amamantaban a sus hijos; para ellas, el consumo del fruto del aguacate estaba prohibido, porque al hacerlo: “causan cámaras (diarreas) a los niños que amamantan” (12).

Las hojas del aguacate se califican como olorosas y de “temperamento caliente y seco en segundo grado”, según la clasificación característica de la medicina española de aquel entonces, de corte galenohipocrático. Tales propiedades - según Hernández- hacen a las hojas idóneas para ser empleadas en lavatorios. El fruto, también “caliente”, excita-dice el

---

protomédico – extraordinariamente el apetito venéreo y aumenta el semen. Probablemente desde entonces se estableció la relación entre estas propiedades afrodisíacas atribuidas al fruto y el nombre indígena de la planta (testículo) que origina la creencia que todavía prevalece en nuestros días. Hernández describió como producto medicinal del aguacate el aceite obtenido por prensado de las semillas, benéfico en el salpullido y las cicatrices, favorable a los disentéricos porque lo halla astringente y, por último, el mismo aceite evita que los cabellos se partan (12).

Esta información básica y original, recabada por los españoles de los indígenas- médicos o informantes-, sobre las propiedades del aguacate, fue transmitida en las obras médicas e históricas de todo el periodo colonial , con algunas modificaciones que el léxico fue permitiendo . Así Ximénez (1619) opino que el aguacate, además de despertar el apetito venéreo, cura los empeines y las diarreas con sangre y evita la horquilla. Gregorio López (1596) con anterioridad había agregado a la lista de los beneficios de la semilla, el tratamiento de la estranguria y la disentería, recomendando la infusión por vía oral. Alonzo Lopez (1576) lo había hecho para la misma semilla, al referirse a la “incontinencia vesical y Esteyneffer (1712) consideraba al mismo conocimiento como benéfico para deshacer grumos de sangre (12).

Se considera peligrosa la utilización de infusiones de la semilla con fines tónicos y administrados por vía oral, ya que se afirma que contiene principios que producen el ácido cianhídrico. Aunque le reitera que el aceite de la semilla está indicado en las inflamaciones de la piel y los procesos reumáticos, se le atribuyen a la planta otros usos como el cocimiento de semillas para hacer desaparecer el dolor de muelas, el cocimiento de hojas contra las calenturas intermitentes (paludismo) y **con base en las investigaciones de un autor francés, le adjudican propiedades emenagogas y abortivas** (13).

El informe antes citado sirvió de base en aquel entonces para definir arbitrariamente la utilidad terapéutica del aguacate como antipalúdico,

antiespasmódico, emenagogo y antihelmíntico, y así sería comunicado por autores posteriores (Gonzales,1888; Farmacopea Mexicana, 1913), aunque ninguna de las mencionadas propiedades fuera corroborada por estudios de índole clínica o experimental.

En Estados Unidos, se dice que las semillas son antihelmínticas pero que su mayor utilidad está en el tratamiento de la neuralgia intercostal.

En Yucatán se le atribuyen propiedades expectorantes, antihelmínticas, antiperiódicas y emenagogas, y que la creencia en su propiedad afrodisíaca se deriva solo del nombre. Por su parte Cabrera (1958) opinó irresponsablemente: “el aguacate es un afrodisíaco excelente “, además lo recomendó como alimento de los diabéticos, por no poseer azúcar ni almidón. Agrega que no debe usarse en las heridas, pues “se ha visto que aumenta la supuración de las mismas”, y previene que sea comido en caso de padecer blenorragia, sin explicar el motivo (13).

Por último, en su extensa obra al referirse al aguacate retoma los usos del aceite de la semilla como producto útil para suavizar la piel y cicatrizar las heridas; la cáscara la recomienda como antidisentérico y vermífugo y la infusión de la semilla, en lavados, para combatir la blenorragia. Menciona el importante dato que también en otros países del continente americano se emplea la cáscara del fruto, en emplastos, para tratar infecciones cutáneas (17).

#### **4.2.3.3 USOS ETNOMEDICOS.**

En México, se emplean las hojas, la cáscara del fruto y la semilla. El aceite extraído de la semilla por compresión se usa desde hace siglos para el tratamiento del cabello reseco y otros males del cuero cabelludo; también como ungüento para aliviar el dolor y suavizar la piel de zonas lastimadas. La cáscara del fruto, seca y molida, se usa como antidisentérico, al igual que la infusión con base en sus hojas empleadas para lavar padecimientos

---

infecciosos e inflamatorios de la piel, la misma infusión se utiliza en el tratamiento de diversas diarreas infecciosas y en casos de indigestión. Por último, y según la medicina tradicional mexicana, la infusión de cáscara de aguacate sería benéfica en el tratamiento de parasitosis intestinales (12).

La información bibliográfica reciente sobre **estudios fotoquímicos y farmacológicos del aguacate demuestra la presencia de compuestos con actividad antimicrobiana en la cáscara del fruto y en la semilla**. Estas investigaciones fundamentan el amplio uso que la población hace de este vegetal para combatir diversos padecimientos infecciosos, principalmente del aparato digestivo y de la piel. Sin embargo, es necesario, conocer con mayor exactitud la utilidad de tales productos en la clínica. **El uso específico del aguacate en el tratamiento de la parasitosis intestinal, como vermífugo se ha demostrado experimentalmente, por lo que se requiere de investigaciones al respecto, dada la importancia epidemiológica de los padecimientos en México (12).**

#### 4. 2.3.4 QUÍMICA.

El estudio químico de la *Persea americana* ha estado dirigido fundamentalmente hacia el fruto en vista de su valor alimentario. La pulpa y la semilla son ricas en ácidos grasos tales como: oleico, linoleico, palmítico, esteárico, linolénico, caproico y mirístico, que forman el 80% del contenido graso del fruto. El aceite de la semilla es abundante en tocoferol (17).

Otros productos presentes en el fruto son el escualeno y un grupo numeroso de hidrocarburos alifáticos saturados, alcoholes alifáticos y terpénicos, esteroides (especialmente betasitosterol) y un poliol no saturado. Respecto a los aminoácidos existentes en la pulpa, se tienen: el ácido aspártico y el glutámico, acompañados de leucina, valina y lisina. Se ha demostrado en el fruto la existencia del ácido gammaminobutírico (GABA) en cantidades importantes. De entre los glúcidos sobresale la d- perseita o D-a-manoheptita

y la D-manoheptulosa y el persiteol o D-a-manoheptita y la D-manoheptulosa y el persiteol o D-glicerol(+)-galactoheptitol . La protocianidina, la carnitina y un alto contenido en carotenoides en la semilla. Las hojas de este árbol contienen primordialmente un aceite esencial amarillo verdoso, compuesto de estragol, (+)-pineno, cíñelo, transanetol, alcanfor y trazas de ácido enántico, gammametilionona, betapineno y limoneno. Los extractos acuosos a base de hojas de aguacate, además de su alto contenido en aceite esencial, poseen dopamina y serotonina, flavonoides (quercetol), perseita, persiteol y un principio amargo llamada abacatina (12), ( 17).

#### **4.2.3.5 FITOQUIMICA DE SEMILLA de *Persea americana*:**

En pruebas fotoquímicas preliminares de la *Persea americana*, se encontró que el extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* contiene en un porcentaje elevado de saponinas y taninos (1).

#### **4.2.3.6 FARMACOLOGÍA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA.**

EL mesocarpio del fruto es rico en fósforo, hierro, vitamina A, tiamina riboflavina, niacina, y ácido ascórbico. Por lo que su contenido cremoso es valorado como producto alimenticio.

Algunos extractos orgánicos de las semillas de la palta poseen actividad antimicrobiana sobre *Escherichia coli*, *Micrococcus pyogenes*, *Sarcina lutea* y *Staphylococcus aureus* (18).

Por otra parte, los compuestos alifáticos de cadena larga, aislados de la cáscara del fruto, como el 1,2,4, trihidroxi-n-hepadeca-16-eno, han demostrado actividad bactericida sobre microorganismos gram positivos como *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Salmonella typhi*, *Shigela dysenteriae*, *Staphylococcus aureus* .Se ha reportado la actividad anticancerosa de extractos de hojas y de tallos frescos de aguacate en animales con tumores



transplantables de adenocarcinoma 755 y las propiedades citotóxicas, in Vitro, de algunos de los compuestos químicos aislados del fruto (18).

En estudios in vivo en ratas se encontró actividad inhibitoria de la implantación del huevo en el endometrio. Esta determinación con perspectiva de uso a nivel clínico, por lo cual es necesario conocer si tiene efecto tóxico y la relación entre la dosis tóxica y la terapéutica (1).

#### **4.2.4 INDICADORES BIOQUIMICOS PARA DETERMINAR HEPATOTOXICIDAD.**

##### **4.2.4.1 TRANSAMINASAS (Aminotransferasas).**

Estas enzimas catalizan la transferencia de un grupo amino de un aminoácido a un ácido orgánico para formar un aminoácido diferente.

**Las actividades aspartato-aminotransferasa (ASAT,GOT) y alanín-aminotransferasa (ALAT,GPT) han sido utilizadas como indicadores de lesión hepatocelular.**

La primera transfiere el grupo amino del ácido aspartico al ácido acetoglutarico para formar ácido oxalacético y ácido glutámico. La última transfiere el grupo amino de la alanina quedando el resto como ácido pirúvico.

**La ASAT** está presente en muchos órganos, aparte el hígado, incluyendo el corazón y el músculo, mientras que la **ALAT SE ENCUENTRA PRINCIPALMENTE EN EL HIGADO** (5).

Las diferentes localizaciones intracelulares de estas enzimas han conducido a observaciones y especulaciones acerca de su papel en el diagnostico y pronostico en la hepatopatía.

Teóricamente, en una lesión hepatocelular leve, cuando la membrana plasmática del hepatocito esta dañada, se liberan en suero mas ASAT Y ALAT citoplasmáticas. En una agresión hepatocelular más grave, la lesión mitocondrial provoca la liberación de la ASAT de las mitocondrias, elevando

la proporción ASAT:ALAT. La ASAT mitocondrial en suero ha sido medido en pacientes cirróticos y no cirróticos que abusan del alcohol.

La ALAT suele estar aumentada en mayor grado que la ASAT en los pacientes con hepatitis vírica aguda o crónica. La proporción ASAT: ALAT es a menudo menor de 1 en pacientes con lesión hepatocelular aguda. La actividad ALAT es mas específica para detectar enfermedad hepática en los pacientes no alcohólicos y asintomáticos.

La ASAT se utiliza para vigilar la terapéutica con fármacos potencialmente hepatotóxicos; un resultado de mas de tres veces es el límite superior de la normalidad debe señalar la detención de la terapéutica (5).

#### **4.2.4.2 Valoración de la lesión hepatocelular.**

Lesión hepatocelular reconocida por elevaciones de la actividad aminotransferasa, mas ASAT en lesiones alcohólicas y tóxicas, y ALAT en lesiones víricas.

Durante los últimos 50 años se han hecho muchos intentos de idear maneras específicas y sensibles de estimar la integridad de la función hepatocelular. Las pruebas específicas han carecido de sensibilidad y las sensibles no son específicas. La ASAT y la ALAT han demostrado ser el mejor indicador y el más ampliamente utilizado. El amplio margen de lesiones hepatocelulares en las hepatopatias puede dividirse en agudas y crónicas, según persista más o menos tiempo la elevación de la actividad enzimática (6).

#### **4.2.4.3 INDICADORES BIOQUIMICOS PARA DETERMINAR LA NEFROTOXICIDAD.**

##### **CREATININA.**

La sustancia endógena mas utilizada, en la valoración clínica del filtrado glomerular es la creatinina. La creatinina un producto de degradación de la creatina. Se forma a un ritmo relativamente constante en el músculo, el lugar

---

principal de depósito del fosfato de creatina. Así, la producción de creatinina y su excreción se relacionan directamente con la masa muscular (5).

En la nefropatía, a medida que el filtrado glomerular disminuye, la secreción tubular va representando una proporción mayor del aclaramiento con relación a la carga glomerular, haciendo la estimación del filtrado glomerular por aclaramiento de creatinina más inexacto. Se ha demostrado también que la filtración glomerular de la creatinina está aumentada en los pacientes con síndrome nefrótico (6).

### **UREA.**

Los niveles circulantes de urea y creatinina se utilizan a menudo para evaluar el rendimiento renal. La urea es el producto final principal del metabolismo de las proteínas y constituye alrededor del 80% del nitrógeno no excretado.

La urea es predominantemente tratada por los riñones a través de la reabsorción y la filtración, siendo esta última influida por el flujo de la orina. Además, la producción de urea es afectada por la ingestión, catabolismo y/o pérdida de proteínas en el tubo gastrointestinal. De acuerdo con ello, la elevación de la urea puede atribuirse a causas prerrenales (exceso de producción de urea, disminución del flujo sanguíneo renal o ambos), causas posrenales (obstrucción a lo largo del genitourinario) o perturbaciones del propio riñón (lesión parenquimatosa renal). Si el único factor que eleva la urea es una producción excesiva, el NUS raramente excede de 40 mg/100 ml. Valores más allá de éste suelen indicar lesión renal, obstrucción del tracto urinario y disminución del flujo sanguíneo renal (5).

La medición de la urea en el laboratorio clínico es precisa. El nitrógeno ureico en sangre (NUS) suele medirse por un método indirecto que genera NH<sub>4</sub>, a partir de la urea mediante el uso de una ureasa enzimática bacteriana. El amonio producido puede detectarse en una reacción acoplada, en la cual la glutamato deshidrogenasa convierte el alfa-cetoglutarato en glutamato, con

---

oxidación simultanea de NADH. La reacción se cuantifica midiendo la disminución de la reabsorción de la luz a una longitud de onda de 340 nm. (14).

### **4.3 REFERENTES CONCEPTUALES.-**

**ASAT (GOT).**- Aspartato-aminotransferasa. Es una enzima que esta presente en muchos órganos, aparte el hígado, incluyendo el corazón y el músculo. Transfiere el grupo amino del ácido aspártico al ácido alfa-cetoglutarato para formar ácido oxalacético y glutámico.

**ALAT (GPT).**- Alanín-aminotransferasa. Esta enzima se encuentra presente principalmente en las células del hígado. Transfiere el grupo amino de la alanina con el resto del ácido pirúvico.

**CONGESTIÓN.**- (Lat. Unión, montón, juntos). Presencia de una cantidad anormal de sangre o líquidos en los vasos de una parte o todo órgano. Puede ser debido a obstrucción del flujo.

**CONGESTION VASCULAR.**- Llenado y distensión de los vasos con sangre como resultado del flujo sanguíneo lento.

**CELULAS DE KUFFER.**- Células fagocitarias estrelladas del hígado, que tapizan los sinusoides hepáticos. Y se originan en la médula ósea.

**CONGESTION GLOMERULAR.**- Plexo de capilares conteniendo numerosos eritrocitos por flujo sanguíneo lento. Penacho formado por asas capilares en el origen de cada tubulo del riñón, el penacho con su capsula (capsula de Bowman ) constituye el corpúsculo renal o cuerpo de malpighi.

**EXTRACTO ACUOSO.**- son preparaciones líquidas en las que, en general, una parte corresponde a la materia prima seca (p/p o v/p). Estas preparaciones se ajustan, si es preciso, para responder a las exigencias del contenido de solvente, principios activos o de residuo seco. Los extractos son

preparados o extraídos con solventes como agua y etanol de graduación apropiada, siguiendo el método adecuado para dicha extracción.

**ESTEATOSIS.-** (steatosis). Acumulaciones anormales de triglicéridos dentro de las células parenquimatosas.

**ESTEATOSIS MICROGOTICULAR O MICROVACUOLAR.-** Acumulación de lípidos en vacuolas pequeñas distribuidas en el citoplasma del hepatocito.

**GLANDULA SUPRARRENAL.-** Órgano plano, triangular en el polo superior del riñón compuesto por una porción cortical que secreta hormonas esteroideas (mineralocorticoides en la zona glomerular y los glucocorticoides y esteroides sexuales en las dos zonas internas) y otra medular que produce adrenalina y noradrenalina.

**HEPATOTOXICIDAD.-** Esta relacionado con un agente que daña al hígado. Hepatotoxina. Tóxina específica, que destruye las células parenquimatosas hepáticas.

**INFILTRADO LINFOCITARIO.-** Presencia de linfocitos en espacio porta.

**NEFROTOXICIDAD.-** Calidad o estado de toxicidad para las células renales. Nefrotoxina. Citotoxina específica para las células del riñón.

**NÚCLEOS REACTIVOS.-** Núcleos típicos más grandes de lo normal, hipercromáticos de nucleolos prominentes, que se observan en una célula.

**SAPONINAS.-** Se llaman saponinas a un grupo de sustancias glicosídicas que se disuelven en agua y poseen la propiedad de formar espuma al agitar la solución. Por hidrólisis de una saponina (ácida, microbiológica o enzimática) se obtienen carbohidratos y una aglicona “la sapogenina”, la cual estructuralmente puede ser del tipo esteroidal (C27) o triterpenoidal (C30).

**TANINOS.-** Son compuestos químicos no cristalizables de reacción ácida y sabor muy acre. Se extraen con agua ya que a pesar de su complejidad estructural son altamente oxigenados o presentan azúcares en su

---

composición que le dan carácter hidrofílico, con el agua no forman soluciones lípidas sino coloidales, precipitan a las soluciones de gelatina.

**TOXICIDAD AGUDA.-** Es una toxicidad o daño producido por un determinado agente tóxico, que es de curso rápido y en algunas circunstancias marcado; no crónico.

**TRANSAMINASAS.-** Transaminasas o aminotransferasas; son enzimas ampliamente difundidas en el organismo, que catalizan la transferencia de un grupo amino de un aminoácido a un cetoácido, en una de las más importantes reacciones del metabolismo proteico. El interés clínico esta centrado especialmente en ASAT Y ALAT.

**UREA.-** Carbamida, carbonildiamida. Principal producto terminal del metabolismo del nitrógeno en los mamíferos, formada en el hígado, por el ciclo de Krebs-henseleit y excretada en la orina.

## **5. DISEÑO METODOLOGICO.-**

### **MATERIAL VEGETAL.**

Extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* (palta).

Para la preparación del extracto acuoso se utilizaron semillas de la *Persea americana* (palta). Se secaron las semillas a medio ambiente y se pesó 10 gramos, se añadió 50 ml de agua destilada a 50 ° C. Y se maceró la muestra por 48 horas, al cabo de este tiempo se filtro y se alícuota en viales de 2 ml para luego congelar a – 10°C, por una noche y, después a 50°C, por el lapso de 3 a 4 horas. Finalmente, se liofilizaron las muestras y se pesó el liofilizado para su posterior utilización (1).

### **ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.**

El estudio se realizó en 12 ratones hembras de la cepa balb/c, con un peso promedio de 28 a +/- 5 gramos, provenientes del Bioterio de la facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas; que tiene las condiciones ambientales de temperatura 20 – 25 °C, humedad relativa de 10 a 15 y luz (12 claro, 12 oscuro). Los animales se aclimataron en el bioterio de SELADIS por un periodo de 3 semanas previo a la realización de la experimentación.

### **5.2 VARIABLES EN ESTUDIO.-**

- . Dosis del extracto acuoso de la semilla de *Persea americana*.
- . Concentración de ASAT en sangre
- . Concentración de ALAT en sangre
- . Concentración de urea en sangre
- . Parámetros histopatológicos del hígado
- . Parámetros histopatológicos del riñón

### **5.3 METODOS DE INVESTIGACIÓN.-**

### 5.3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Es de tipo experimental biológico realizada en laboratorio, empleando diferentes técnicas y pruebas de laboratorio para dicha investigación.

### 5.3.2 METODOS, MATERIALES Y TÉCNICAS.

#### 5.3.2.1 METODOLOGÍA:

##### a) METODO EXPERIMENTAL

La experimentación fue llevada a cabo en área del laboratorio de DE BIOMEDICINA EXPERIMENTAL DE SELADIS.

Numero de ratones utilizados para la experiencia son 12. los cuales una vez pesados fueron separados en cuatro cajas de a 3 ; es decir 3 para control negativo, 3 para dosis mínima, 3 para dosis media , 3 para dosis máxima. En cada una de las cajas fueron administrados solamente agua mediante bebederos, para determinar el volumen de ingesta. Esto previo a la experimentación.

Los animales fueron **administrados con el extracto acuoso de *Persea americana* por vía oral**, por medio de bebederos (envases de un volumen aproximado de 100 ml) durante 24 horas. Los cálculos realizados: La cantidad de extracto acuoso administrado fue en relación al peso y a la cantidad de agua que beben. Según la bibliografía 15 ml por 100g por día (15).

Se realizó el siguiente cálculo para la **dosis máxima** (1 g/kg de peso):

A)

$$\begin{array}{r} 1 \text{ g extracto acuoso} \text{ -----} 1000\text{g peso} \\ X \text{ -----} 33 \text{ g peso del ratón} \end{array}$$

$$X = 0.033 \text{ g de extracto acuoso}$$



B)

1 g extracto acuoso ----- 1000 g peso

X ----- 29 g peso del ratón

X = 0.029 g de extracto acuoso

C)

1 g extracto acuoso ----- 1000 g peso

X ----- 28 g peso del ratón

X = 0.028 g de extracto acuoso

\* Se obtiene la cantidad total del extracto acuoso que se pesará que es la sumatoria de A; B; C = 0.09 gramos de extracto acuoso.

**CALCULO TEORICO:** DE LA CANTIDAD DE AGUA EN LA QUE SE DISUELVE EL EXTRACTO:

D)

15 ml agua ----- 100 g peso

X ----- 33 g peso del ratón

X = 4.95 ml de agua / ratón

E)

15 ml agua ----- 100 g peso

X ----- 29 g peso del ratón

X = 4.35 ml de agua / ratón

F)

15 ml agua ----- 100 g peso

X ----- 28 g peso del ratón

X = 4.2 ml de agua / ratón

\* Sumatoria D; E; F de la cantidad total de agua obtenida es 13.5 ml.

\*\* Disolución del extracto en la cantidad de consumo de agua en 24 horas por ratón:

La cantidad de extracto acuoso obtenido 0.09 gramos, se disolvió en 13.5 ml de agua. Está es la cantidad que se puso en el bebedero, para la caja donde esta los 3 ratones de pesos ya conocidos.

→ El mismo cálculo fue realizado para la dosis media (0,5 g del extracto), dosis mínima (0,25 g del extracto) y control negativo (solo la cantidad de agua a administrar).

### **OBSERVACION.**

Los animales fueron observados diariamente durante media hora por ocho días. No se observó cambio alguno en la dosis mínima, dosis media. Pero si se observó algunas características en la dosis máxima, sexto día de comenzada la experiencia, comenzaron a presentar leve síntomas poco evidentes; esto se caracteriza por una leve anorexia, el pelo levemente erizado y poco movimiento.

### **Eutanasia.**

A los ocho días, cada animal fue anestesiado con éter y se procedió a la toma de muestra de sangre por punción cardíaca, con la cual se realizaron dosajes enzimáticos (transaminasas) y urea.

Luego fueron sacrificados por dislocación cervical y de inmediato se realizó una laparotomía para la extracción de los órganos a estudiar mediante Histopatología: Hígado y riñón, los cuales fueron fijados en formol al 10 % durante 72 horas. Y procesadas de acuerdo a las técnicas clásicas para histopatología. Luego, fueron observadas por microscopia óptica.

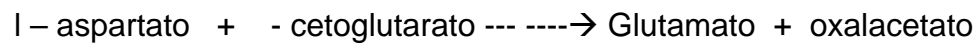
### **5.3.2.2 PROCEDIMIENTOS: PARA DETERMINAR TRANSAMINASAS Y UREA.**

#### **DETERMINACIÓN DE TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALACETICA (GOT/ ASAT).**

##### FUNDAMENTO

El fundamento está basado en el siguiente esquema de reacción:

##### GOT



El aspartato combinado con el cetoglutarato reaccionan para formar el glutamato y oxalacetato en presencia de la enzima Glutámica oxalacética (GOT).

##### MATERIAL

Tubos de vidrio  
Micro pipetas y pipetas volumétricas  
Gradillas para tubos  
Cronómetro

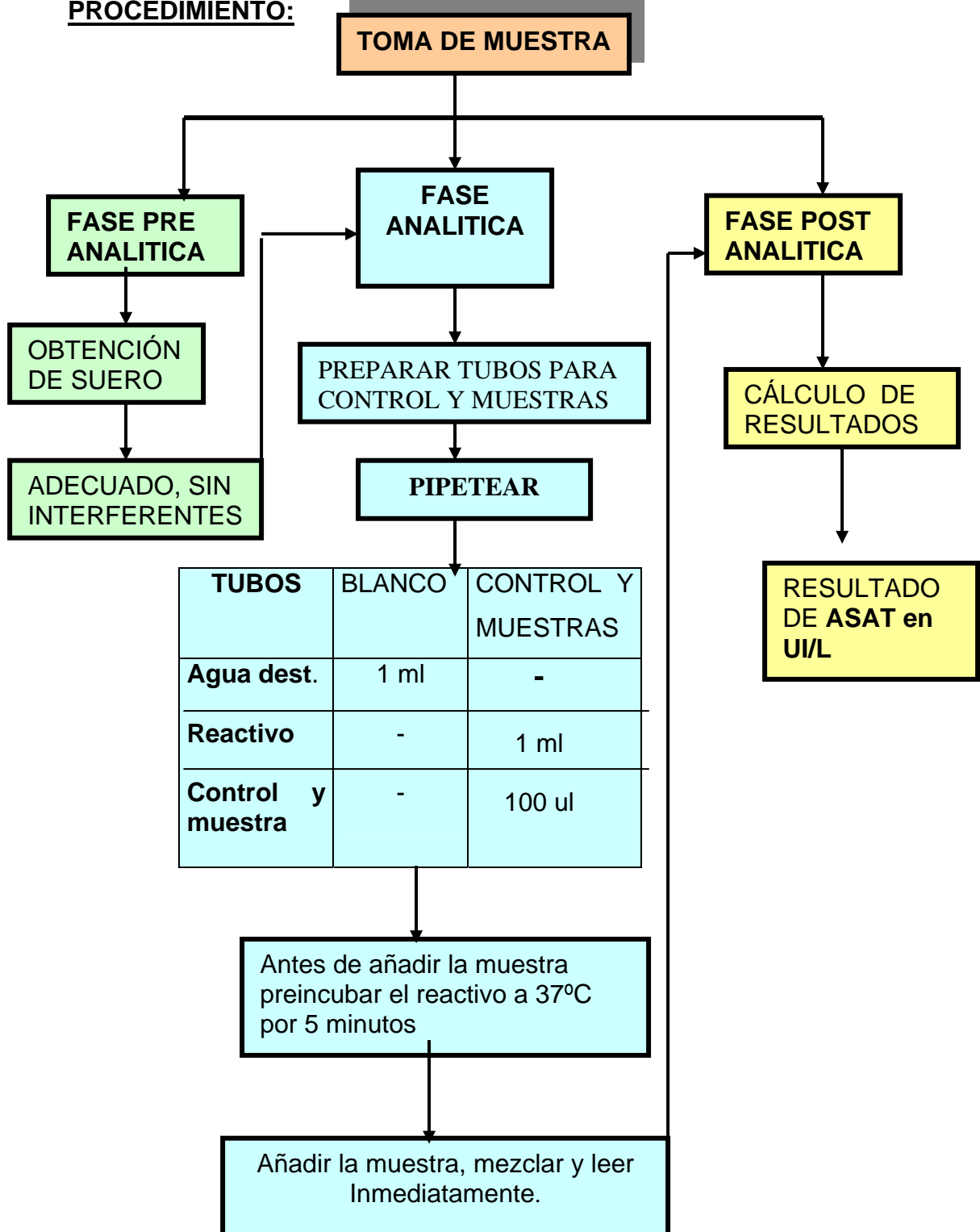
##### REACTIVOS

Reactivo de transaminasa GOT  
Agua destilada

##### EQUIPOS

Centrifugadora  
Vortex  
Espectrofotómetro o foto colorímetro  
Baño Maria

**PROCEDIMIENTO:**

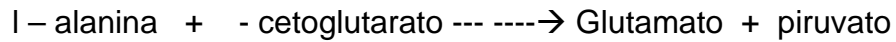


## **DETERMINACIÓN DE TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALPIRUVICA (GPT/ ALAT).**

### **FUNDAMENTO**

El fundamento está basado en el siguiente esquema de reacción:

GPT



La alanina combinada con el cetoglutarato reaccionan para formar el glutamato y el piruvato en presencia de la enzima Glutámica oxalpirúvica (GPT).

### **MATERIAL**

Tubos de vidrio  
Micro pipetas y pipetas volumétricas  
Gradillas para tubos  
Cronómetro

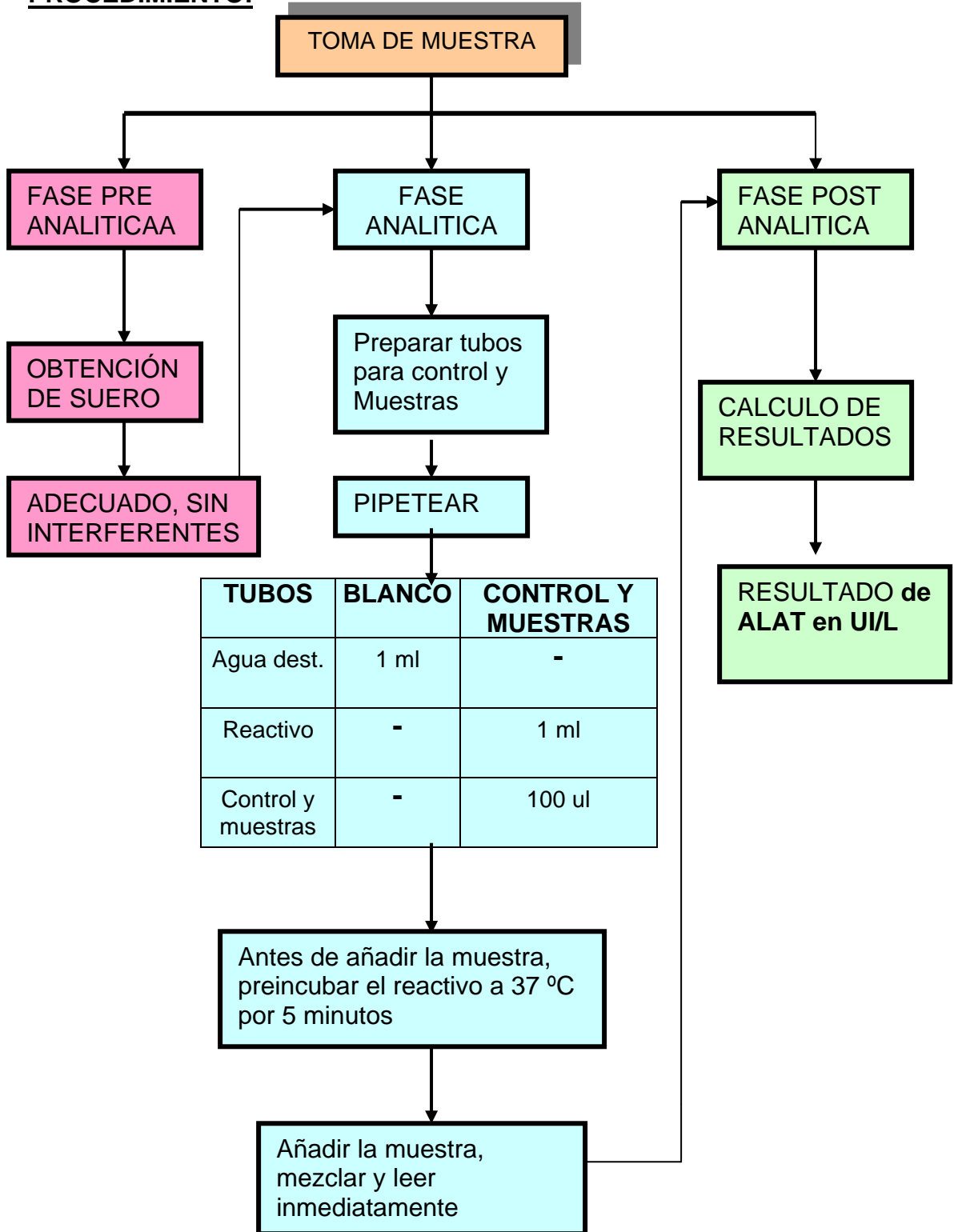
### **REACTIVOS**

Reactivo de transaminasa GPT  
Agua destilada

### **EQUIPOS**

Centrifugadora  
Vortex  
Espectrofotómetro o foto colorímetro  
Baño Maria

**PROCEDIMIENTO:**

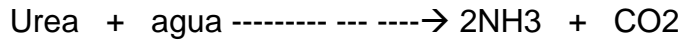


## **DETERMINACIÓN DE UREA ( NUS).**

### **FUNDAMENTO**

El fundamento está basado en el siguiente esquema de reacción:

Ureasa



La reacción enzimática se realiza en medio alcalina, donde se produce la hidrólisis de la urea por la enzima ureasa con la formación de 2 moléculas de amoníaco y la liberación de dióxido de carbono.

### **MATERIAL**

Tubos de vidrio

Micro pipetas y pipetas volumétricas

Gradillas para tubos

Cronómetro

Tips

### **REACTIVOS**

#### **Reactivo 1**

Composición: Ureasa, Buffer fosfato, Salicilato de sodio, nitroprusiato sódico, EDTA.

#### **Reactivo 2**

Composición: Hipoclorito de sodio, hidróxido de sodio

Standart:

Urea 50 mg/dl

Agua destilada

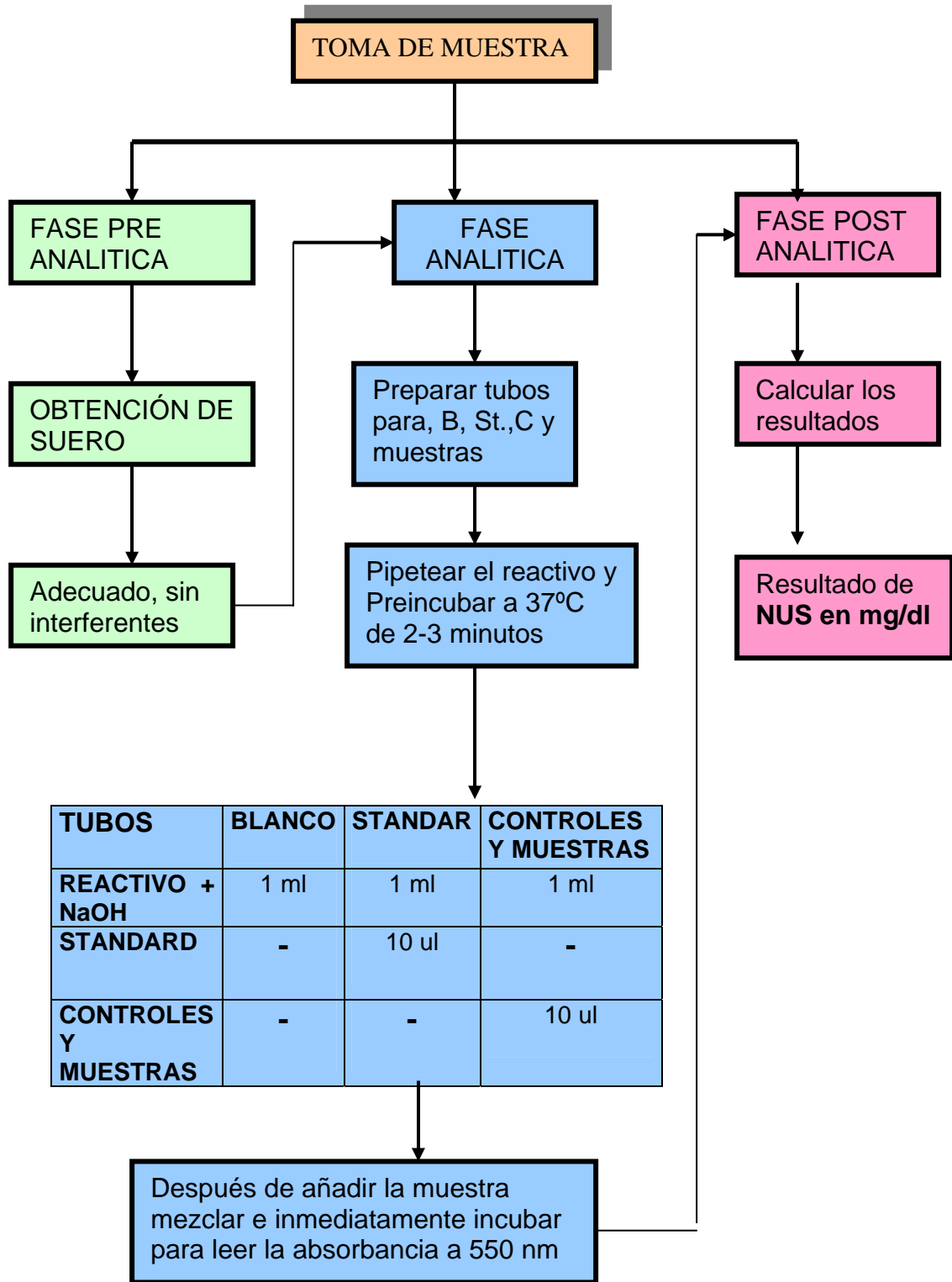
**EQUIPOS:** Centrifugadora

Vortex

Espectrofotómetro o foto colorímetro

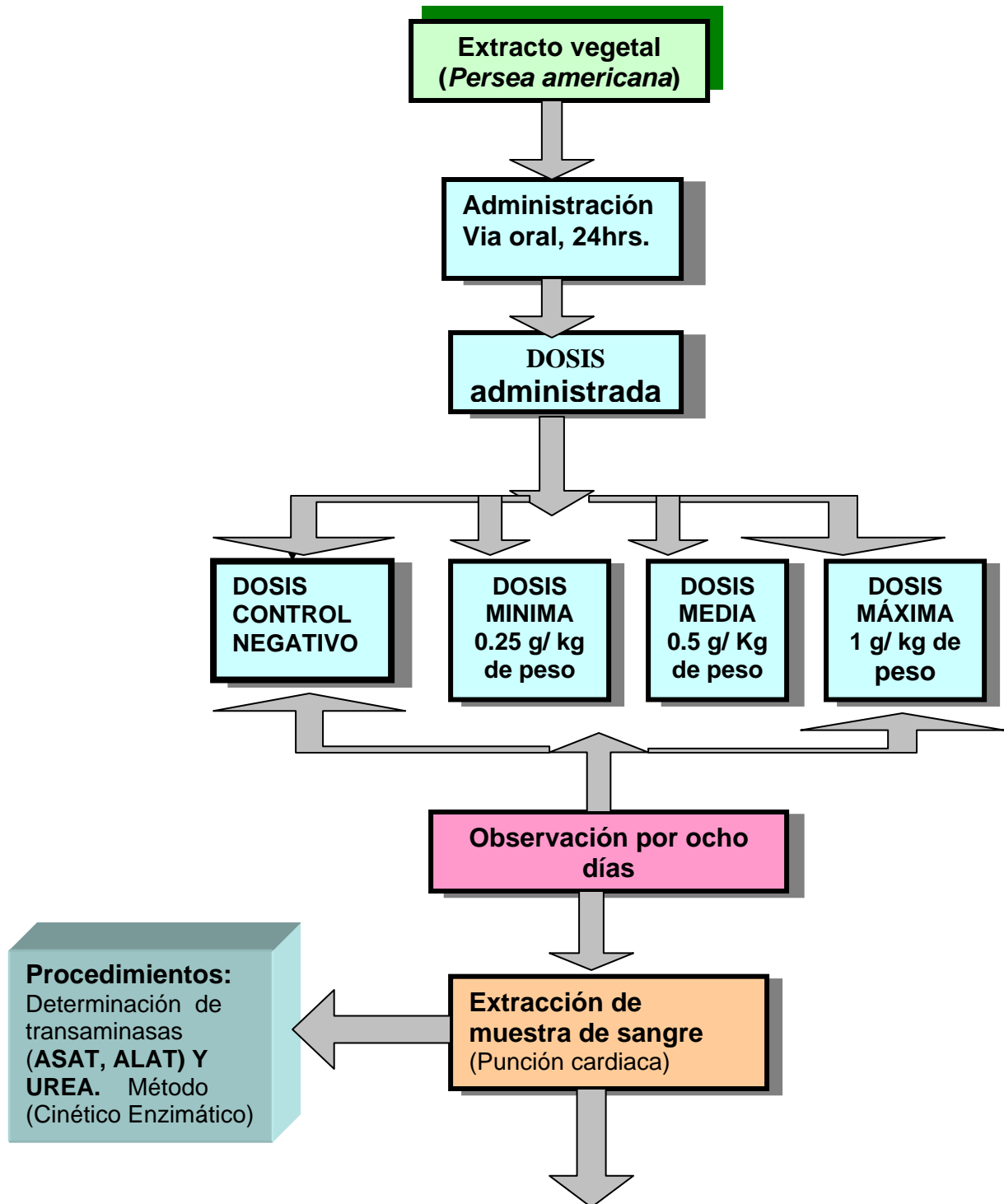
Baño Maria

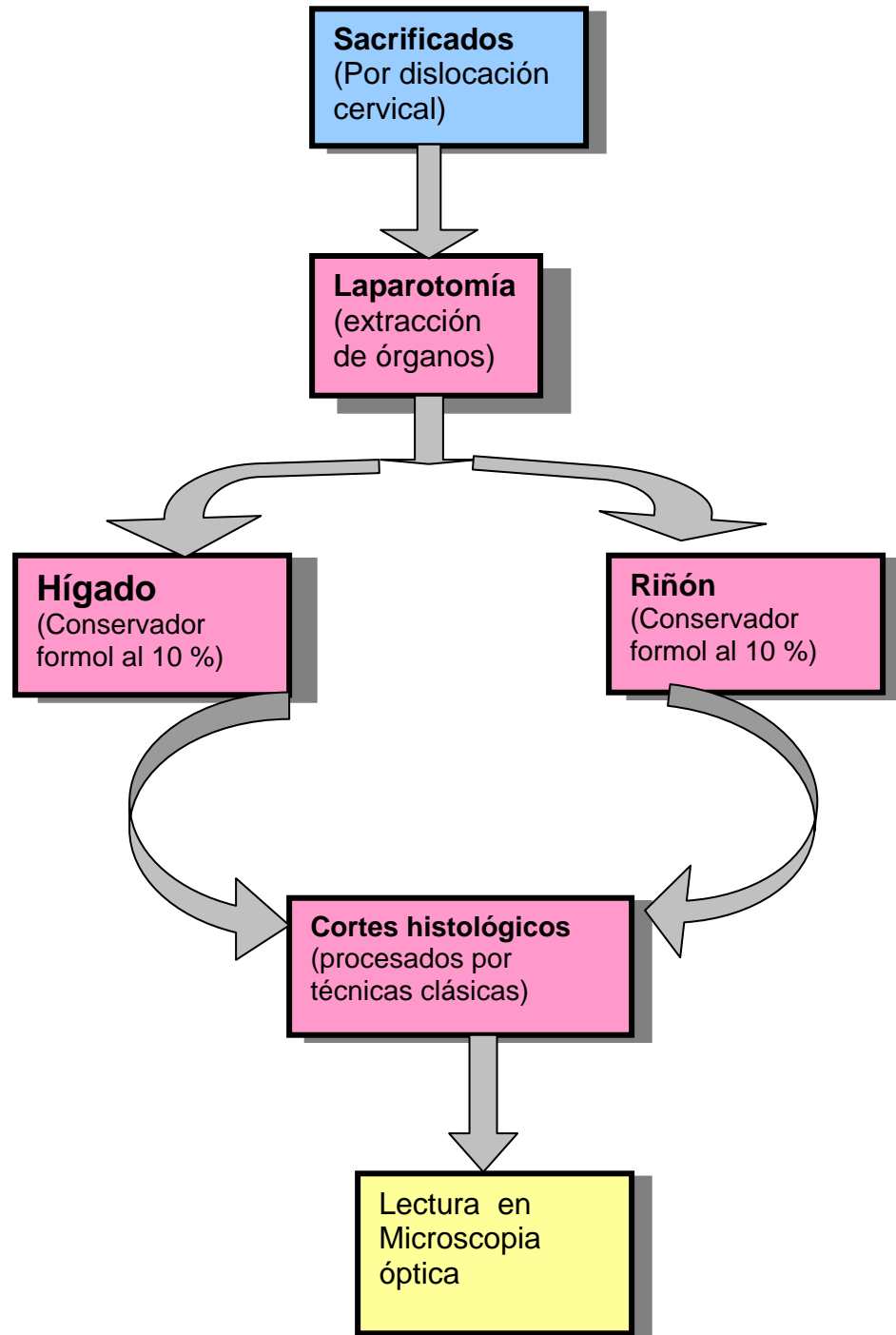
**PROCEDIMIENTO:**





### 5.3.2.3 FLUJOGRAMA GENERAL DE LA METODOLOGÍA.





### **5.3.2.4 MATERIALES.**

#### **ANIMALES.**

12 ratones hembras de la cepa balb/c, comprendidas entre los pesos de 28 +/- 5 gramos.

#### **VEGETAL EN ESTUDIO.**

Extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* (palta).

#### **MATERIAL DE VIDRIO.**

Vasos de precipitado de 50 ml

Probeta de 100 ml

Varilla de vidrio

Vidrio de reloj

Pipetas de 10 ml

Tubos de hemólisis

#### **EQUIPOS.**

Balanza analítica (Gibertini)

Centrifugadora (Italy)

Espectrofotómetro (Hitach)

Microscopio óptico (Olympus Japan)

#### **OTRO TIPO DE MATERIAL.**

Jaulas para ratones

Bebedores para ratones

Termómetro

Estuche de disección

Plastoformo

Éter

Cloroformo al 10 %

Algodón

---

Frascos de vidrio

Viales estériles

Jeringa de 3 ml

Gradillas

Ependorfs

Tips amarillos

Micropipetas

### **5.3.3 ETAPA DE ELABORACIÓN.**

La experiencia se realizó durante un mes y 2 semanas aproximadamente.

El dosaje enzimático se realizó el mismo día, una vez extraído la muestra, en el área de laboratorio de Bioquímica Clínica. Por el método (cinético enzimático) ya indicadas anteriormente; para la determinación de las enzimas transaminasas (aspartatoaminotransferasa (ASAT o GOT), alanin aminotrasferasa (ALAT o GPT)) y UREA.

## 6.- RESULTADOS.

- Se utilizó un extracto vegetal (semilla de la *Persea americana*). Para conocer el volumen de líquido en el cual debe diluirse este extracto acuoso para su administración controlada, fue necesario determinar principalmente la cantidad de líquido consumido por nuestros animales en nuestras condiciones de manejo. Esto nos refleja el cuadro N° 1.
- Con base a los datos anteriores se suministró diferentes cantidades del extracto acuoso para poder administrar dosis definidas del mismo de acuerdo al peso y consumo de agua, *el cuadro 1* nos refleja que en mayor de los casos los ratones consumieron cantidades menores a las esperadas por lo que se considera la existencia de una ligera variación entre dosis administrada y consumida del extracto.  
Esta diferencia en ningún caso sobrepasa el 10%, por tanto, lo anterior valida esta ruta de administración y este procedimiento toda vez que en un margen de variación mínima, la dosis administrada y consumida puede ser considerada igual. Estos datos podemos observar en el cuadro N°2.
- Se determino el volumen de líquido consumido, posterior a la administración del extracto que es aproximadamente igual a los anteriores volúmenes consumidos, la diferencia observada no es significativa. Esto nos muestra el cuadro N°3.
- Respecto al daño que podría causar el extracto vegetal, concerniente al hígado, se hace el estudio de enzimas como las Transaminasas aspartato aminotransferasa (ASAT / GOT) y alanin aminotrasferasa (ALAT / TGP) y correspondiente al riñón la

medición de UREA. A partir de las muestras de sangre tomada de los animales en experimentación.

Los resultados hallados en la medición de enzimas: La enzima aspartato aminotransferasa (ASAT) podemos distinguir en la dosis máxima una elevación (no significativa) con relación al control negativo (parámetro de referencia), teniendo en cuenta que está dentro del parámetro de referencia que nos proporciona la bibliografía. En cuanto a la enzima alanin aminotransferasa (ALAT) el valor hallado en la dosis máxima es disminuida significativamente con respecto al control; valor que se encuentra por debajo del valor de referencia que nos proporciona la bibliografía. Esto nos muestra los gráficos 1 y 2.

Con respecto al riñón, se realizó como una de las pruebas de función renal; la medición del nivel de nitrógeno de la urea en sangre. El resultado podemos observar en el gráfico N° 3 donde en la dosis máxima se muestra una leve disminución (no significativa) con respecto al control negativo (parámetro de referencia) y al valor de referencia según bibliografía.

- El análisis macroscópico de los órganos estudiados no reportó ningún dato de interés, siendo su aspecto normal para todos en los animales tratados (con extracto acuoso de la semilla de *Persea americana*) y grupo control negativo.
- Los resultados de estudio microscópico, referente al análisis histológico de hígado y riñón, se observan en la tabla 1 y 2, en las figuras 1-7. Se detalla algunas alteraciones o cambios histológicos producidos en dichos órganos. Es así que en el caso del hígado se describe la presencia de las zonas de esteatosis microvacuolar

aumentada no bien definida (fig. 1); irregularidades nucleares en los hepatocitos (fig. 2) y acumulo de linfocitos, neutrofilos en espacio porta (fig. 3) del grupo de animales que reciben la dosis más alta. En el caso del riñón se aprecia congestión vascular en parénquima renal aumentada (fig. 4); congestión vascular e infiltrado linfocitario en pelvis renal (fig. 5); linfocitos en pelvis renal (fig. 6); linfocitos en parénquima renal y congestión glomerular (fig. 7) en la dosis más alta.

**CUADRO Nº 1****DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN DE INGESTA DE LIQUIDO (AGUA) EN RATONES PREVIO A LA EXPERIMENTACION**

Caja / 3 ratones	* x peso/g	SD	** Volumen teórico/ml	*** Volumen consumido / ml						
				Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	X	SD
Caja 1	27,6	0,46	12,42	11,5	12	11,4	11	11,5	<b>11,48</b>	<b>0,35</b>
Caja 2	28,6	0,26	12,9	10,5	10,4	11,5	10,5	12	<b>10,98</b>	<b>0,72</b>
caja 3	31,3	0,76	14,1	15	14	15,5	14,5	15	<b>14,8</b>	<b>0,57</b>
Caja 4	27,03	0,35	12,2	11,4	10,5	11	11,5	10,5	<b>10,98</b>	<b>0,47</b>

\* Peso promedio por raton, el rango no exede el 10%

\*\* Volumen teorico según referencia blibliografica (15)

\*\*\* Consumo total de agua por caja ( donde existen tre ratones ), obtencion propia



**CUADRO Nº 2****DETERMINACION DE LA RELACION DE DOSIS ADMINISTRADA Y CONSUMIDA DE EXTRACTO ACUOSO DE LA SEMILLA DE *Persea americana* (Palta) en ratones.**

<i>Dosis</i>	<i>Caja/ 3 ratones</i>	<i>X Peso/g</i>	<i>SD</i>	<i>* Volumen teórico/ml</i>	<i>**Volumen consumido ml /día</i>
Maxima 1 g	1	27,6	0,46	12,42	10,8
Media 0,5 g	2	28,6	0,26	12,87	11
Minima 0,25 g	3	31,3	0,76	14,1	15,2
Control negativo	4	27	0,35	12,2	10,4

\* Volumen teórico según referencia bibliográfica ( 15 )

\*\* Consumo total de la disolución por caja ( donde existen 3 ratones ), obtención propia

## CUADRO Nº 3

**DETERMINACION DEL VOLUMEN DE INGESTA DE LIQUIDO POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DEL EXTRACTO ACUOSO DE LA SEMILLA DE *Persea americana* (palta) en ratones. Para conocer la cantidad de agua consumida.**

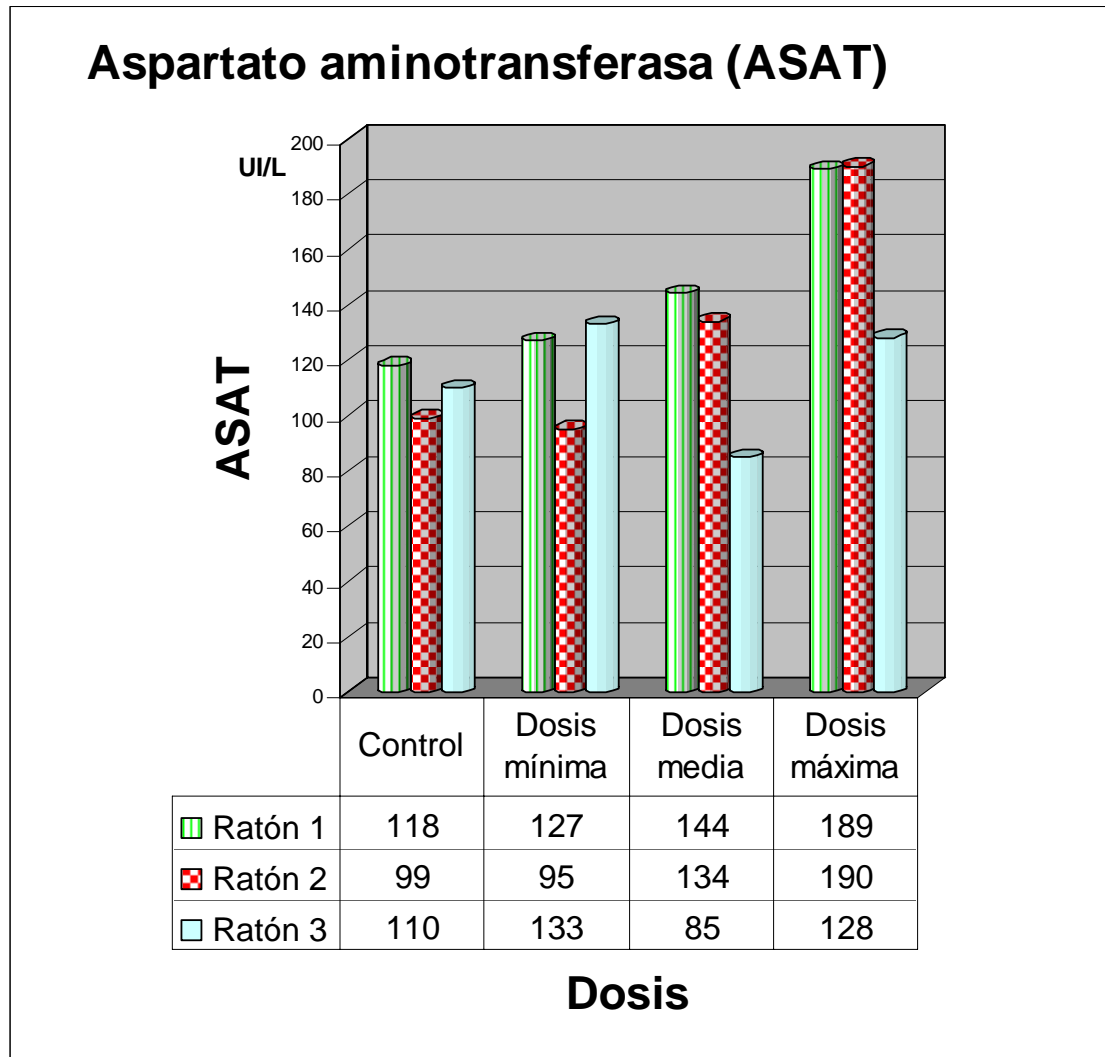
Dosis	Caja/ 3 ratones	X Peso/g	SD	* Volumen teórico/ml	**Volumen consumido ml /dia						
					Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	X	DS
Maxima	1	27,6	0,46	12,42	9,85	10	11,8	12	11,5	11,02	1,01
Media	2	28,6	0,26	12,87	11,3	1,8	12,8	11	12	11,5	0,8
Minima	3	31,3	0,76	14,1	15	14	16	15	16	15,2	0,82
Control negativo	4	27	0,35	12,2	12	14	13	14	13	13,26	0,9

\* Volumen teorico según bibliografía (15)

\*\* Consumo total de agua por caja (donde existen 3 ratones), obtencion propia

**GRAFICO Nº 1**

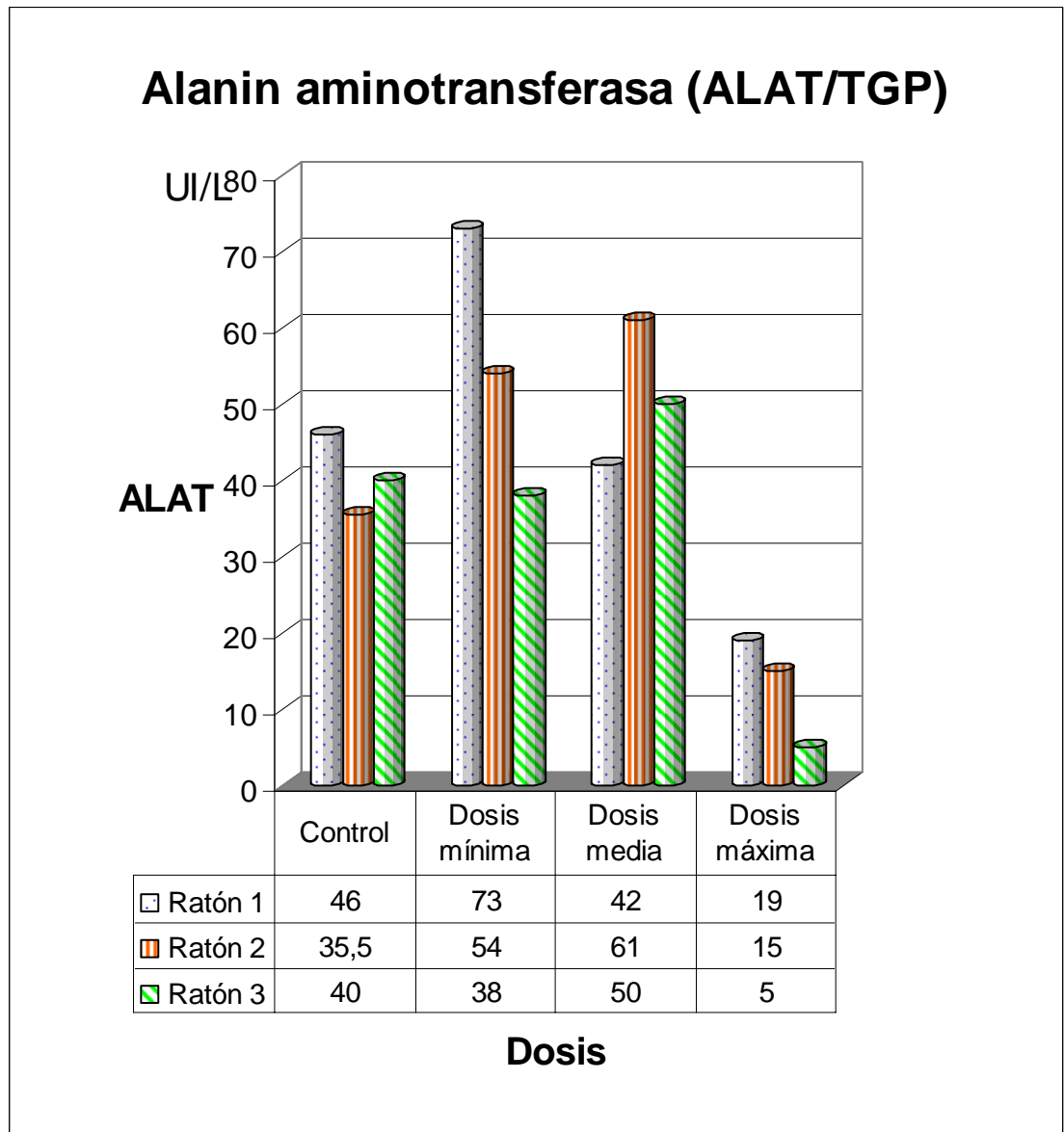
Resultado preliminar, del dosaje enzimático de la transaminasa aspartato aminotransferasa (ASAT / GOT ), en la estandarización para la valoración Hepatotoxica del extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* (palta) en ratones.



\* Valor de referencia: ASAT 69 – 191 UI/L . (15)

**GRAFICO N ° 2**

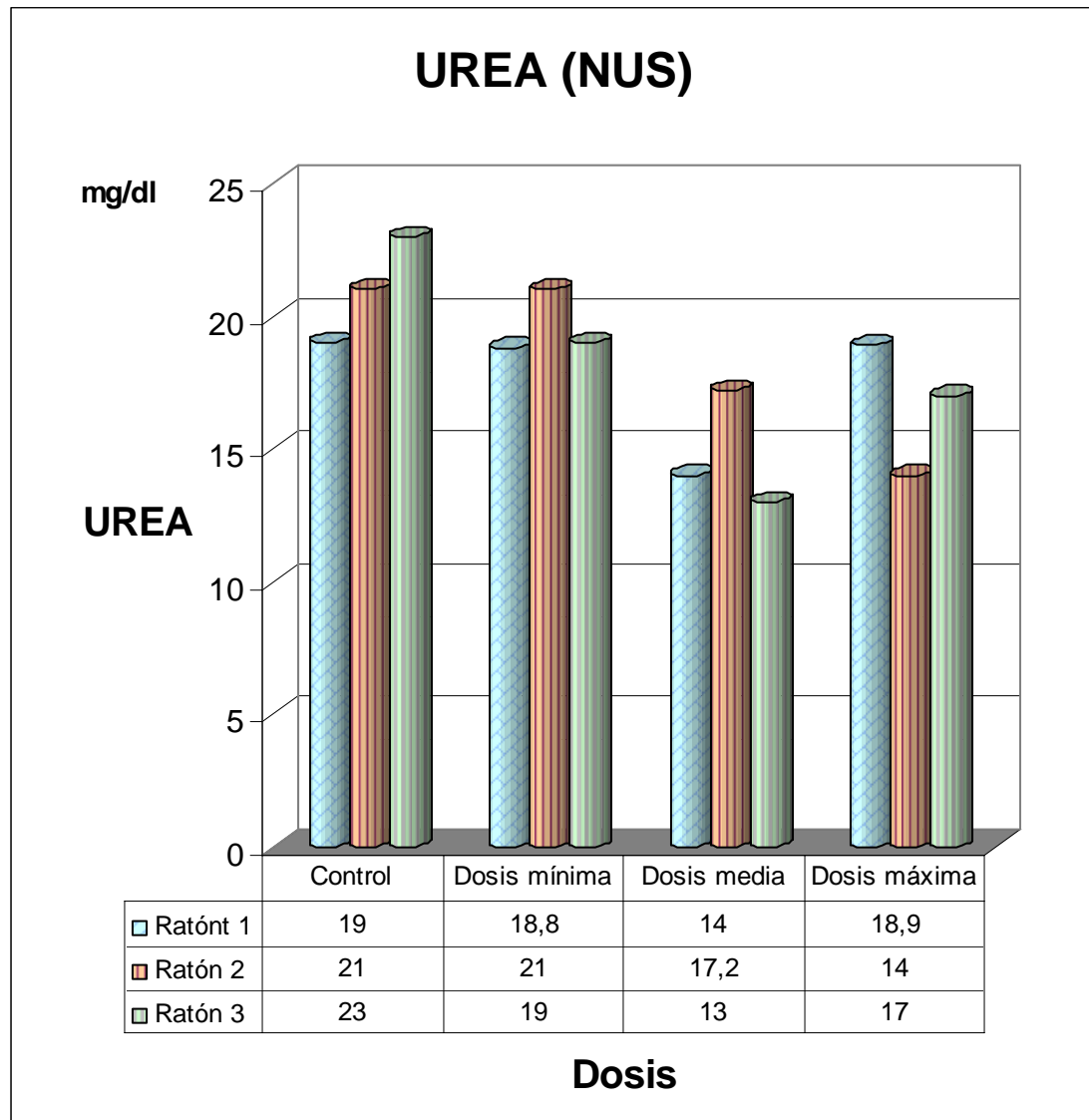
Resultado preliminar del dosaje enzimático de la transaminasa alanin aminotransferasa (ALAT / GPT), en la estandarización para la valoración Hepatotóxica del extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* (palta) en ratones.



\* Valor de referencia: ALAT 26 – 120 UI/L . (15)

**GRAFICO Nº 3**

Resultado preliminar, de la Urea un parámetro relacionado al riñón, en la estandarización para la valoración Nefrotóxica del extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* (palta) en ratones.



\* Valor de referencia UREA (NUS): 19 – 34 mg/dl. (15)

**Tabla: 1**

Algunas alteraciones Histológicas encontradas en la estandarización para la Valoración Hepatotóxica del extracto de la semilla de *Persea americana* (palta) en ratones.

Parámetros Histológicos	Congestión Vascular			* Esteatosis Microvacuolar			* <sup>o</sup> CÉLULAS HEPATICAS (células de Kuffer)						Acumulo de Linfocitos y Neutrófilos en espacio porta		
							Nucleos Reactivos			* <sup>1</sup> Regeneración					
Nº Ratón	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>CONTROL NEGATIVO</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>DOSIS MÍNIMA</i>	++	+	+	+	+	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>DOSIS MEDIA</i>	++	++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+	+	+	+
<i>DOSIS MÁXIMA</i>	++	++	++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+	++	+	++	++

\* Células de Buffer prominentes, aumentadas en número.

\* Esteatosis Microgoticular o microvacuolar

\*<sup>1</sup> Regeneración de células hepáticas, binucleación.

(+) Ligera

(++) Moderada

(+++) Intensa

**Tabla: 2**

Algunas alteraciones histológicas, encontradas en la estandarización para la valoración Nefrotóxica del extracto de la semilla de *Persea americana* (palta) en ratones.

Parametros Histologicos	Congestión Vascular y inlinfocitos en parenquima renal			Congestión glomerular			Tubulos			Focos de infiltrado Linfocitario en pelvis renal			Suprarrenal con cortical y medular		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
CONTROL NEGATIVO	+	+	+	N	N	N	N	N	N	-	-	--	(1) N	(1) N	(1) N
DOSIS MINIMA	+	+	+	N	N	N	N	N	N	-	-	-	(1) N	(1) N	(1) N
DOSIS MEDIA	++	++	++	++	++	++	N	N	N	-	-	-	(1) N	(1) N	(1) N
DOSIS MAXIMA	++	++	+++	++	++	+++	N	N	N	-	+	+	(1) N	(2) N	(2) N

(1)N Conservados

(2) N vacuolización en células cortical de suprarrenal.

N Normal

(-) Ausente (no se observan cambios histológicos)

(+) Presente

(++) Moderada

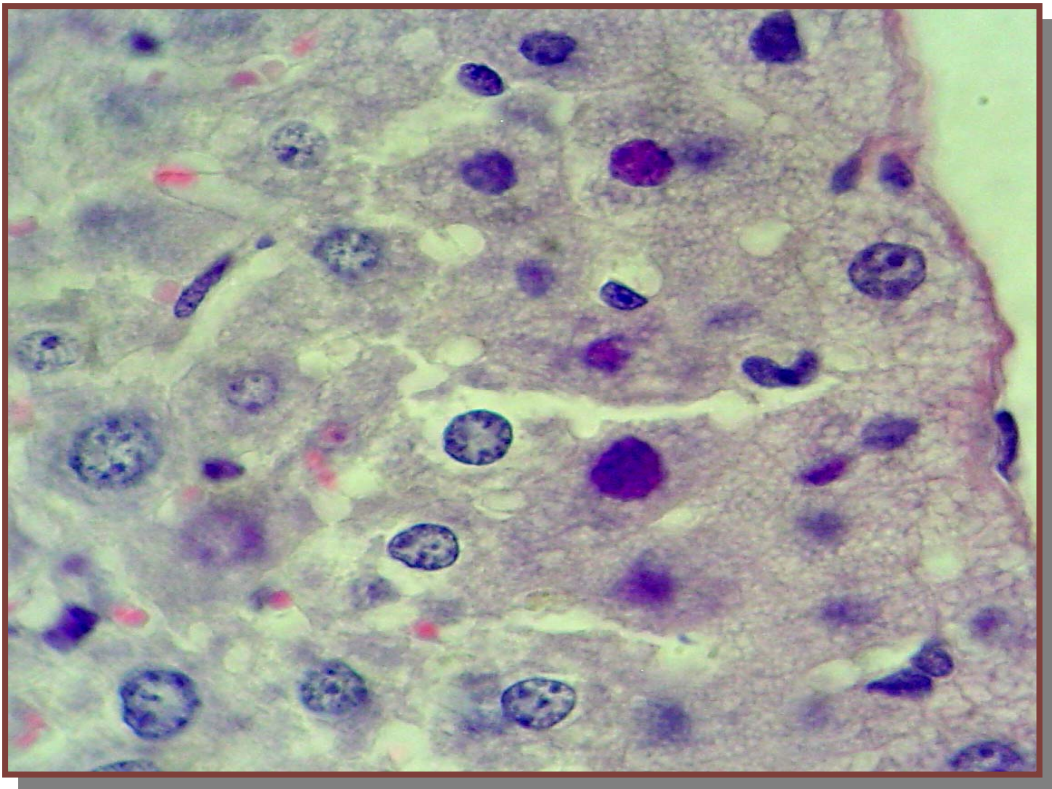
(+++) Aumentada

## **CORTES HISTOLOGICOS DE HIGADO DE RATON**

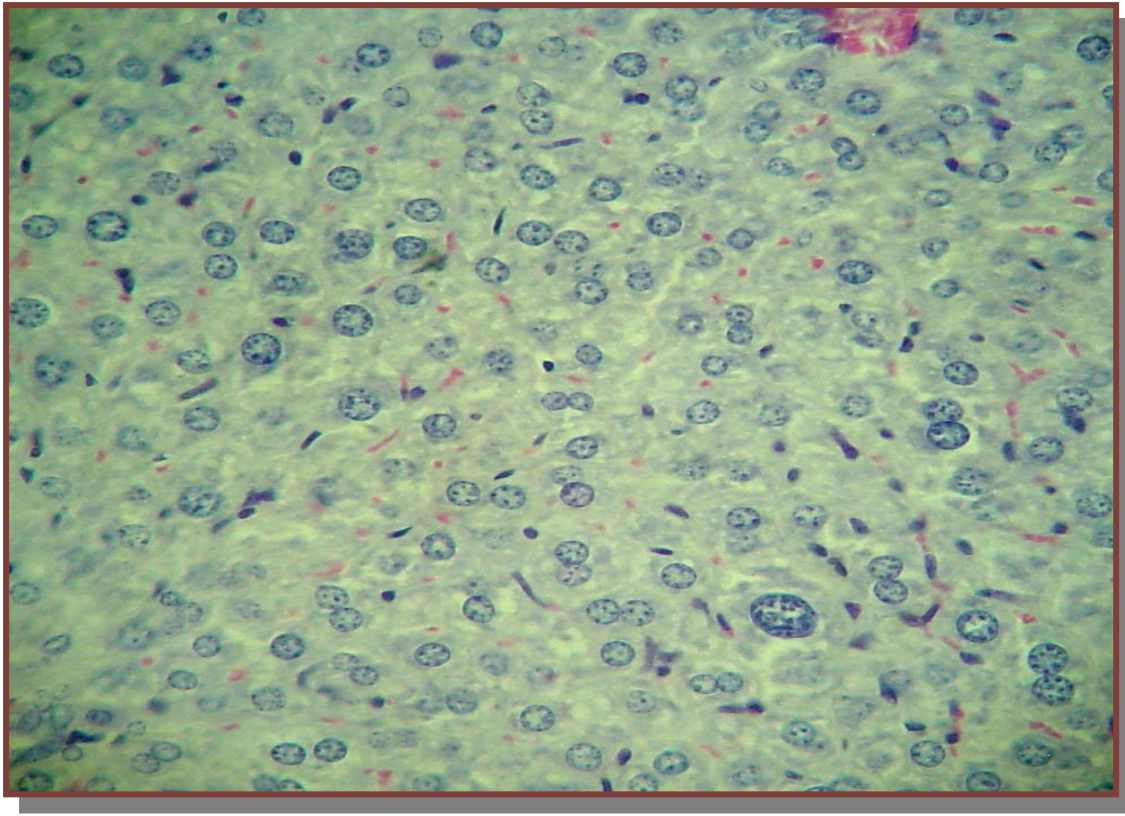
**(FIGURAS: 1, 2, 3)**



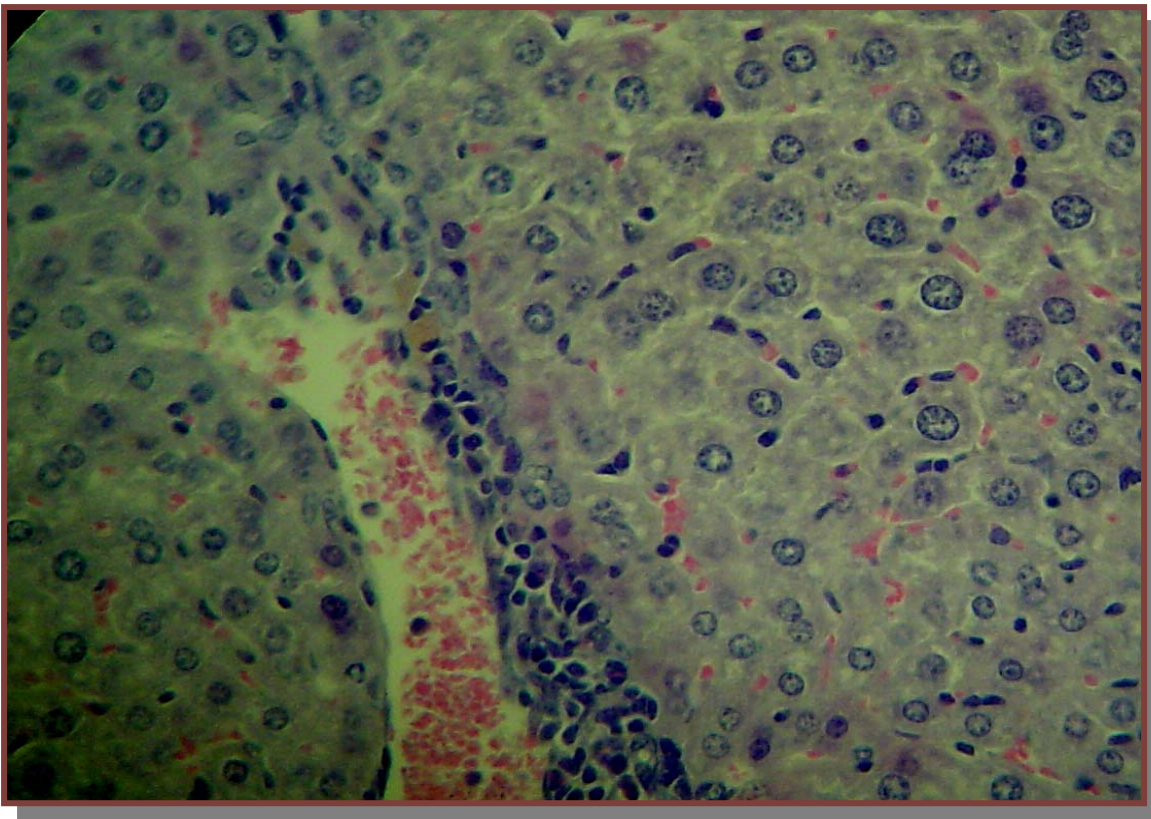
**Fig.1 ESTEATOSIS MICROVACUOLAR  
EN HÍGADO - HE**



**Fig. 2 NÚCLEOS REACTIVOS CON  
BINUCLEACION EN HÍGADO - HE**



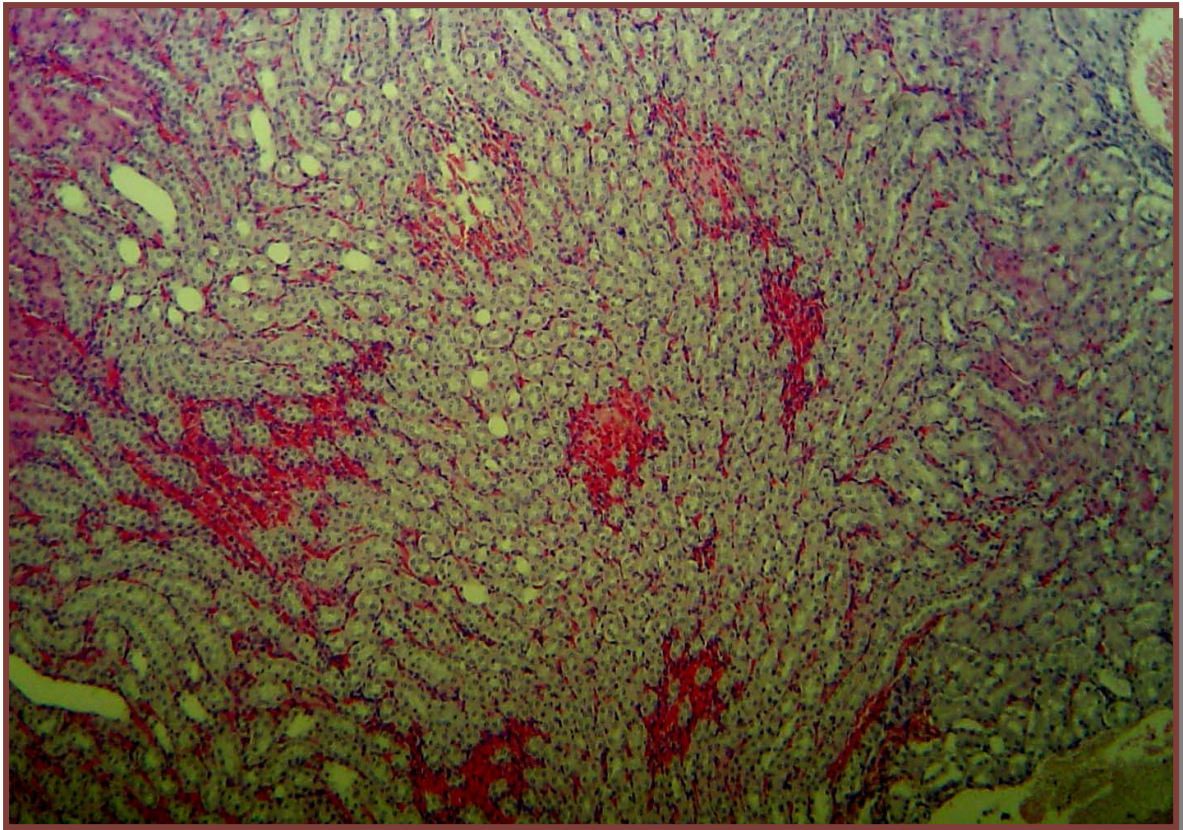
**Fig. 3 LINFOCITOS – ESPACIO PORTA DE  
HIGADO - HE**



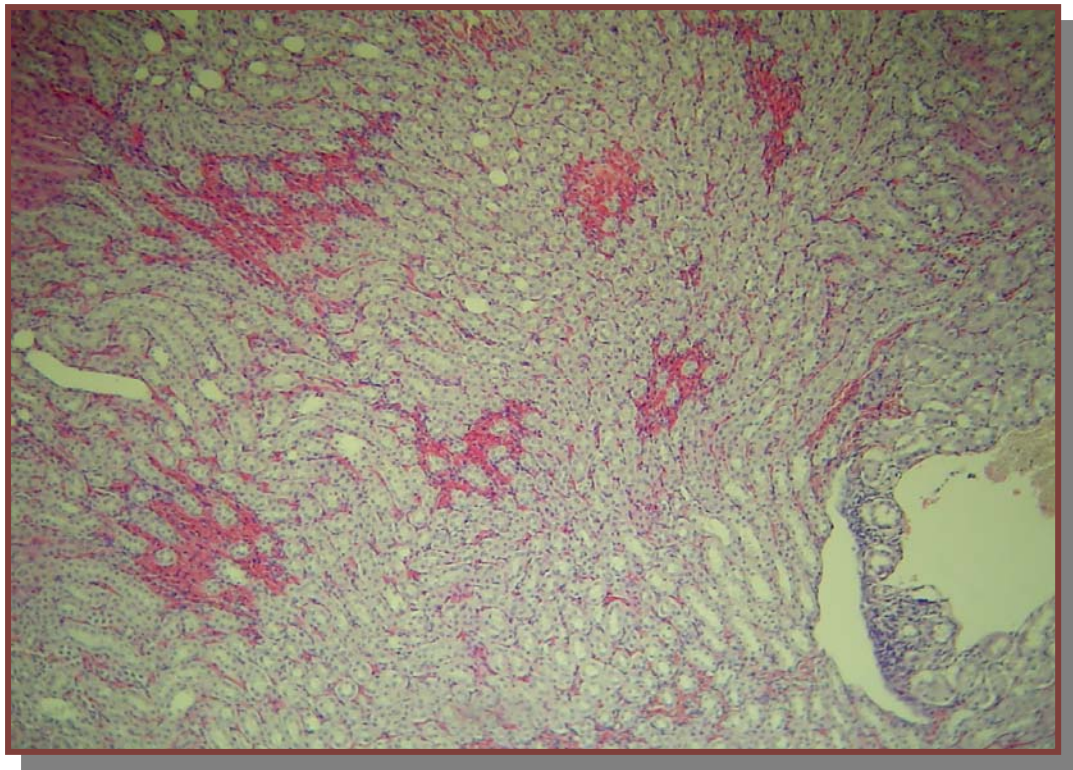
**CORTES HISTOLOGICOS DE RIÑÓN DE RATON**  
**(FIGURAS: 4, 5, 6, 7 )**



**Fig. 4 CONGESTION VASCULAR EN  
PARENQUIMA - HE**

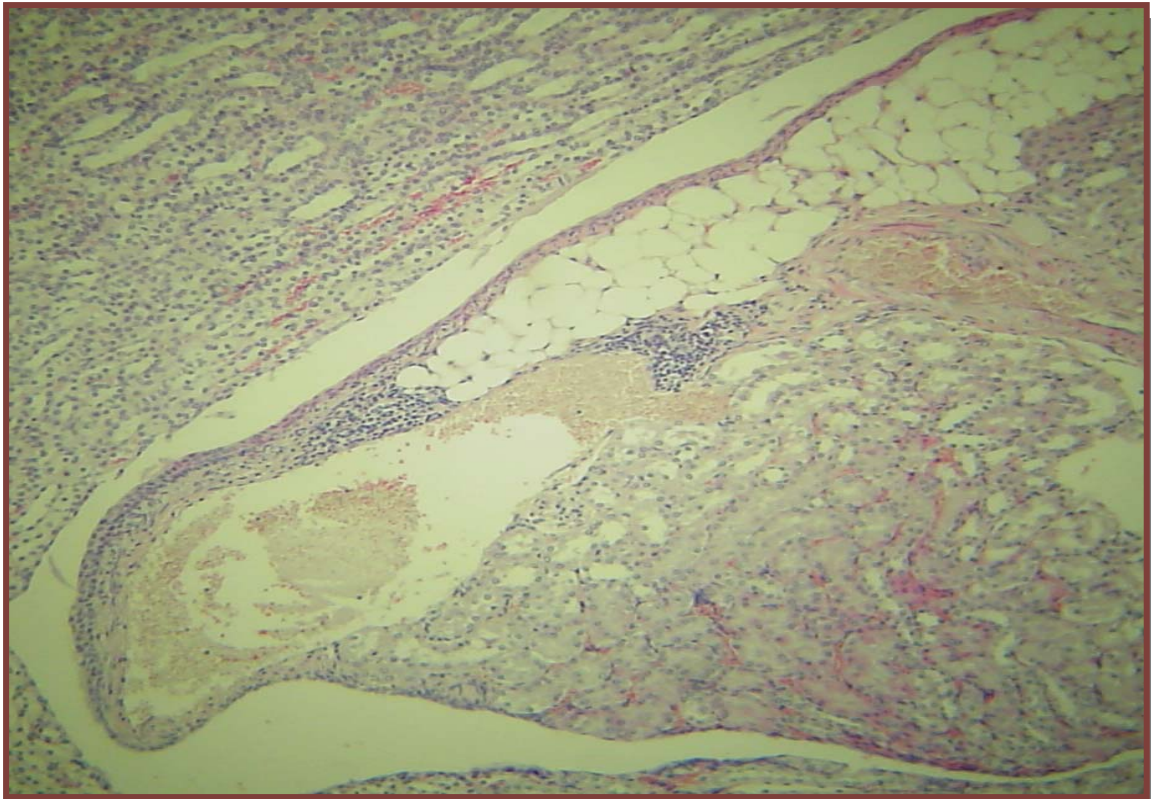


**Fig. 5 CONGESTION RENAL E INFILTRADO  
LINFOCITARIO EN PELVIS RENAL - HE**

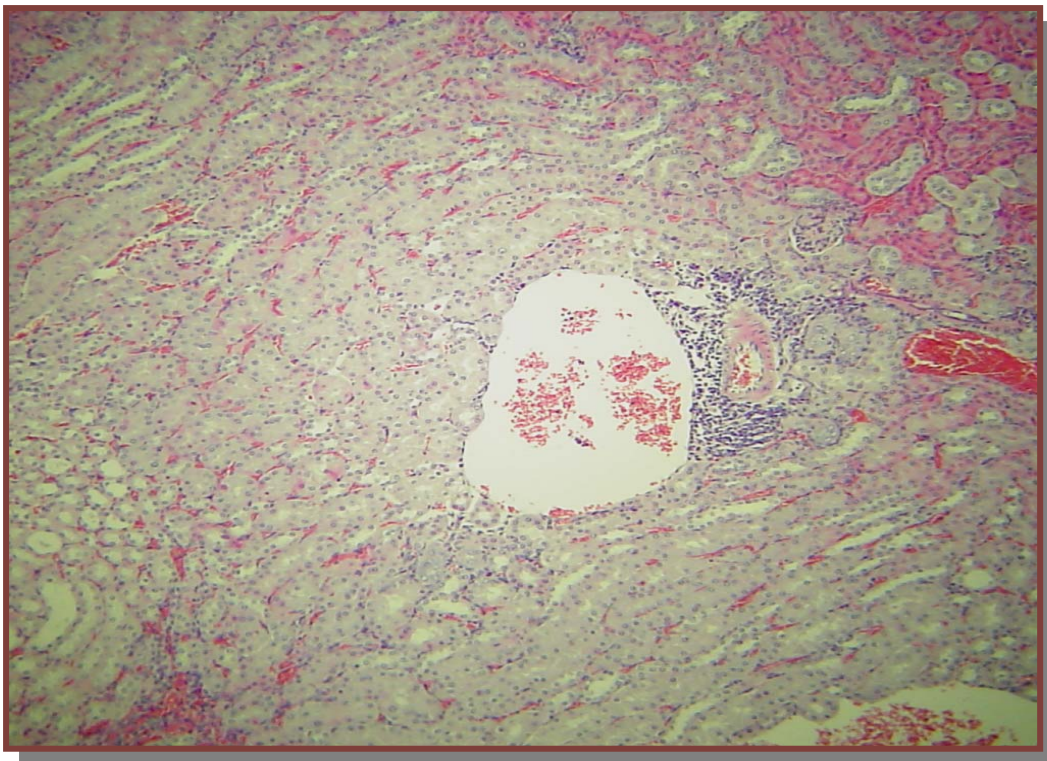




**Fig. 6 LINFOCITOS EN  
PELVIS RENAL - HE**



**Fig.7 LINFOCITOS EN PARENQUIMA RENAL Y  
CONGESTIÓN GLOMERULAR - HE**





## 7. DISCUSIÓN.

- Estudios anteriores fueron realizados en el extracto acuoso de la semilla de *Persea americana* con el propósito de validar el efecto anticonceptivo además de otros efectos que presenta dicha planta que son reportadas por la medicina tradicional (1,3,12,18). En dichos estudios detectaron un efecto deletéreo del extracto, ya que a dosis de 1g/Kg de peso, el extracto de *Persea americana* resultó tener un presumible efecto teratógeno para los embriones, a demás de ser la dosis donde se observó un mayor porcentaje de antiimplantación (1).
- Por lo estudiado, la *Persea americana* sí tiene un efecto de antiimplantación, aunque no se asegura que tenga un efecto anticonceptivo ya que no se encontró la dosis que inhiba totalmente los sitios de implantación. solo se encontró que a dosis mayores del extracto acuoso de la *P. americana*, mayor es la respuesta del efecto de antiimplantación (1).
- Para poder validar el uso en humanos se planteó la necesidad de realizar el estudio preliminar para evaluar la inocuidad de *Persea americana* en ensayos de seguridad preclínica. La bibliografía consultada de la semilla de *P. americana*, no reporta la toxicidad que pueda causar en órganos tales como el: Hígado o riñón. Por tanto en este trabajo se propuso evaluar el efecto de *Persea americana* sobre un órgano, que cumple múltiples funciones tales como metabolizar todo tipo de sustancias o nutrientes absorbidos, para ser distribuidos al resto del organismo (21,22). Asimismo se decidió estudiar este efecto en los riñones, los órganos mas importantes del aparato urinario, la estructura y función se han dividido en dos categorías principales: glomerular y tubular (21).

- Según los resultados obtenidos en este trabajo en lo que hace al estudio preliminar referente a la medición de las enzimas aspartato aminotransferasa (ASAT) y alanin aminotransferasa (ALAT): Se tiene como resultado la elevación de la enzima ASAT a la mayor dosis la misma que no es significativa con relación al control negativo; también debe tomarse en cuenta, que esta elevación no sobrepasa los valores de referencia dadas por la bibliografía. En relación con la enzima ALAT, los resultados obtenidos a la dosis máxima presentan una disminución significativa respecto al control negativo, este resultado se encuentra por debajo de los valores de referencia dadas por la bibliografía. Teniendo en cuenta que esta enzima es específica de las células del hígado.
- Algunos resultados histológicos encontrados en este trabajo con el extracto acuoso de la semilla de *P. americana*, en hígado permite pensar que este extracto a una dosis elevada podría tener la posibilidad de producir toxicidad y tiene alguna relación con los resultados hallados en la medición de enzimas (ASAT, ALAT). El incremento y disminución de las enzimas ASAT, ALAT respectivamente, podría indicar un daño hepático leve a la dosis más alta, debido a la lesión hepatocelular; producida por algunos de los compuestos químicos como taninos y saponinas, que contiene el extracto de la semilla de la *Persea americana*.
- Según los resultados obtenidos en este trabajo con el extracto de la semilla de *Persea americana*; respecto a la medición de niveles de NUS, se tiene valores disminuidos en la dosis media y la dosis máxima, valores no significativos con respecto al control negativo, de modo que dichos valores se encuentran fuera o por debajo del rango de referencia establecida para estos animales. Es así que en animales de esta especie, el nivel habitual de nitrógeno de urea en el suero es de

19-34 mg/dl. Niveles menores de 19 mg/dl se ven en la sobrehidratación donde hay dilución y ausencia de reabsorción tubular; insuficiencia hepática, con reducción de síntesis de urea (15).

- En este trabajo, los cambios observados histológicamente en los glomérulos no fueron significativos; solo se observó una congestión glomerular (fig. 7) en la dosis máxima del extracto. Podemos observar en la tabla 2. De la misma forma histológicamente no se observaron ningún tipo de cambios en los tubulos. En las 3 dosis administradas con el extracto, los tubulos se encuentran normales como nos muestra la tabla 2.
- En resumen, se presentan resultados que muestran que a elevada dosis sí es posible encontrar alguna lesión tanto en riñón como en hígado; es así que a dosis máxima se presenta una esteatosis microvacuolar aumentada en células hepáticas (fig. 1), acumulo de linfocitos y neutrofilos en espacio porta (fig. 3), cambios reactivos en las células de Kuffer y signos de regeneración, binucleación de los hepatocitos (fig. 2) y también se encuentra linfocitos en parénquima renal (fig. 7), aunque estos son relativamente escasos si se comparan con ciertos tóxicos como el tetracloruro de carbono causan lisis hepatocelular masiva.
- Lo anterior muestra la necesidad de realizar posteriormente la valoración Hepatotoxica y Nefrotoxica del extracto vegetal con una muestra mas amplia al menos de 5 animales por dosis de acuerdo a la norma por la Organización Mundial de la Salud. Lo cual permitirá valorar si el producto realmente puede producir toxicidad.

## 8. CONCLUSIÓN.-

- En la realización experimental del presente trabajo el método empleado para la valoración Hepatotóxica y Nefrotóxica y como extracto vegetal utilizado a la semilla de *Persea americana*. Según los resultados del estudio preliminar obtenidos podríamos señalar lo siguiente:

- \* No se ha podido establecer el daño que pueda producir o no el extracto vegetal en este caso extracto de la semilla de *Persea americana*. Debido a que no se trabajó con la cantidad de población (número de animales) adecuada. Pero se podría decir que servirá como una pauta para estudios posteriores y confirmar estos resultados.

- \* Con todos estos datos preliminares se puede concluir, que para valorar la actividad Hepatotóxica y Nefrotóxica del extracto vegetal en este caso de la semilla de *Persea americana*, debe continuarse con el estudio empleando mayor numero de animales y a través del análisis estadístico. Ya que no se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado y el control negativo.

## 9.- RECOMENDACIONES.

- Se recomienda realizar más pruebas a partir de la dosis máxima de 1 g/kg de peso que se utilizó en este trabajo. Probando otras dosis mayores a las indicadas, para determinar si el extracto acuoso de la semilla de *Persea americana*, realmente pueda producir toxicidad.
- Se recomienda la continuidad del trabajo, a través de otros modelos biológicos para ampliar la información acerca de que pueda producir o no toxicidad aguda. Mediante la valoración correspondiente.
- Se recomienda trabajar con una muestra más amplia al menos de 5 animales por dosis, según norma por la O.M.S.
- Se recomienda también realizar estudios en la glándula suprarrenal, debido a que histológicamente se pudo observar cualitativamente una alteración con respecto al control negativo (ver anexos fig. 1 y 2). Ya que en este trabajo, no se realizó el estudio respectivo para esta glándula.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- (1) Terán Evangelina: **MODELO EXPERIMENTAL PARA LA EVALUACIÓN DE UN EFECTO ANTICONCEPTIVO DE PRODUCTOS NATURALES DE ORIGEN VEGETAL. ESTUDIO DE LA *Persea americana* en Ratas.** Tesis. Ed.1999.
- (2) Garcia G. Mauel: **MANUAL DE BOTÁNICA MEDICINAL.** Edición 1991. Paginas 22- 24.
- (3) Marcano Fondeur Eugenio de Jesús: **NATURALEZA DOMINICA. CONFERENCIAS. LAS PLANTAS TÓXICAS EN LA MEDICINA POPULAR.** Santo domingo. Ed. 1992. Septiembre. Pag. 1-4.
- (4) Fernández Juárez Gerardo: **“Médicos y Yatiris” SALUD E INTERCULTURALIDAD EN EL ALTIPLANO** Pag. 229. CIPCA, OPS, OMS. LaPaz.1999.
- (5) John Bernard Henry (Todd - Sanford – Davidsohn): **DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTOS CLINICOS POR EL LABORATORIO.** Ed. Científicas y Técnicas, S.A. MASSON. Salvat Medicina. Barcelona- París – Buenos Aires- Venezuela- México- Puerto Rico- Chile. Ed. 9ª.1997. Pag. 238-239, 251 – 256, 943, 962-963, 1423.
- (6) Jay H. Stein: **MEDICINA INTERNA.** Ed. 3ª 1992. Tomo 1 y 2. Pag. 492-498, 1030. SALVAT. Editores S.A. Barcelona- Bogotá- Buenos Aires- Caracas- Lima- México- Santiago de Chile.
- (7) De Marcano, De Anna. Hasegawa, Masamisa: **FITOQUIMICA ORGANICA** .Ed. 1991. Venezuela- Caracas. Pag. 3.
- (8) Costa Arduz. Rolando: **COMPILACIÓN DE ESTUDIOS SOBRE MEDICINA KALLAWAYA.** Instituto Internacional de integración. LaPaz. Ed. 1998. Pag.14.
- (9) Articulo de Internet. Dirección: <http://www. Enciclopedia/ Nefrotoxicidad/ Salud. htm>. 1991.

- (10) Litter Manuel: **COMPENDIO DE FARMACOLOGÍA**. Ed, 4ª. 1997. Pag. 720- 728. Buenos Aires- Lima- Rio de Janeiro- México- Barcelona- Madrid.
- (11) Artículo de Internet: [http://www. Crisyt.eduar/enciclopedia/ nefrotoxicidad](http://www.Crisyt.eduar/enciclopedia/nefrotoxicidad).
- (12) Mahabir P. Gupta, Ph.D: **270 PLANTAS MEDICINALES IBEROAMERICANA. PROGRAMA IBEROAMERICANA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA para el desarrollo .Subprograma de QUÍMICA FINA FARMACEUTICA DEL CYTED**. Convenio Andres Bello. Ed. Agosto de 1995. Santa Fé de Bogotá. D.C. Colombia.
- (13) Jaime Zalles Asin Manuel de Lucca: **DESCRIPCIÓN Y USO DE 100 PLANTAS MEDICINALES DEL ALTIPLANO BOLIVIANO**: Cooperación técnica Alemana, Plan internacional Altiplano. Sea pas. Danchurchaid- Bolivia. Ed. 1993. Pag. 109.
- (14) Lynch, Matéu J.: **MÉTODOS DE LABORATORIO**. México D. F. Editor Interamericana S.A. de C.U. Ed. 2ª 1985. Pag. 344-345.
- (15) Mark A. Suckow, D.V.M. Peggy Danneman, V.M.D: **THE LABORATORY MOUSE ( Laboratory animal pocket reference series )**. 2001 by CRC Press LLC. Boca Raton, London New York Washington, D.C. Pag. 3- 10.
- (16) Garcia G. Manuel: **MANUAL DE BOTÁNICA MEDICINAL**. 1991. Pag. 22.
- (17) Domínguez Xorge Alejandro: **MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN FITOQUÍMICA**. Ed.1994.
- (18) Hanafy, MSM. Et al. **“BIOQUÍMICA E HISTOPATOLOGIA DE INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS (Tamaron) EN RATAS “**. Cairo- Egipto, 1991 vol. 61, Nº 1.
- (19) J. M. Aiache S. Aiache R. Renoux: **INTRODUCCION AL ESTUDIO DEL MEDICAMENTO**. Ed. 1996. MASSON. S. A. Barcelona- Madrid- París- Santiago Chile.
- (20) Dikshith, T. Et –al **“TOXICOLOGÍA Ros. Cent “**, India. 1992

- (21) Padilla Rodríguez Alvaro Lezid: **ATLAS DE HISTOLOGIA**. Ed. 3ª. 2004. México D.F. Pag. 124-131, 141-147.
- (22) Leslie P. Gartner, James L. Hiatt: **TEXTO ATLAS DE HISTOLOGIA**. Ed. 2ª. 2002. México.Pag. 402-408, 415-418.
- (23) Robbins: **PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL**. Ed. 5ª.1995. Nueva York, Bogota, Caracas, Madrid, México, Paris. Pag. 110-111, 991-992, 940-941, 948-949, 1030, 1038-1039, 1075-1076, 1264.
- (24) Maurice B. Strauss. Lowis G.Welt: **ENFERMEDADES DEL RIÑÓN**. Ed. 3ª. 1995. Buenos Aires, Lima-Rio de Janeiro- Caracas Monte Video- México- Barcelona. Pag. 1-9, 781-783, 832-833..
- (25) **Diccionario de Medicina**: OCÉANO MOSBY; Web: WWW.océano.com. Equipo editorial; Carlos Gisbert, José vidal, Julia Millon. Equipo de producción Jose Gay.
- (26) Brook, M.P.: McCarron, M.M.; Mueller, J.A. 1990.Pine oil cleaner ingestion. Ann, Emerg. Med. 18: 391-395.
- (27) Internet: [http://www.geocities. Com/historia](http://www.geocities.com/historia): **MEDICINA TRADICIONAL**. 1996.



# ANEXOS

## **HISTORIA DE LA MEDICINA TRADICIONAL EN BOLIVIA**

En los últimos 30 años y en gran parte por el apoyo brindado por la OMS en Alma Ata (1978), se han implementado investigaciones de las medicinas tradicionales y de las plantas curativas en más de 20 universidades del África y en muchos países latinoamericanos, como Guatemala, Perú, Brasil,

Paraguay, Costa Rica y México. Hay varias redes informáticas como Napralert, Tramil, Pehuén (?) dedicadas a estos temas.

Bolivia tiene el mérito de haber sido el primer país en que se aceptó oficialmente la vigencia de las medicinas indígenas en enero de 1984 y se reglamentó su ejercicio el 13 de marzo de 1987. Lamentablemente la lucha política permanente y la politización de dicha medicina han hecho que los logros sean efímeros y que no se tengan ni políticas ni estrategias serias sobre su articulación y complementación con la medicina oficial. Todavía no se las estudia en las universidades.

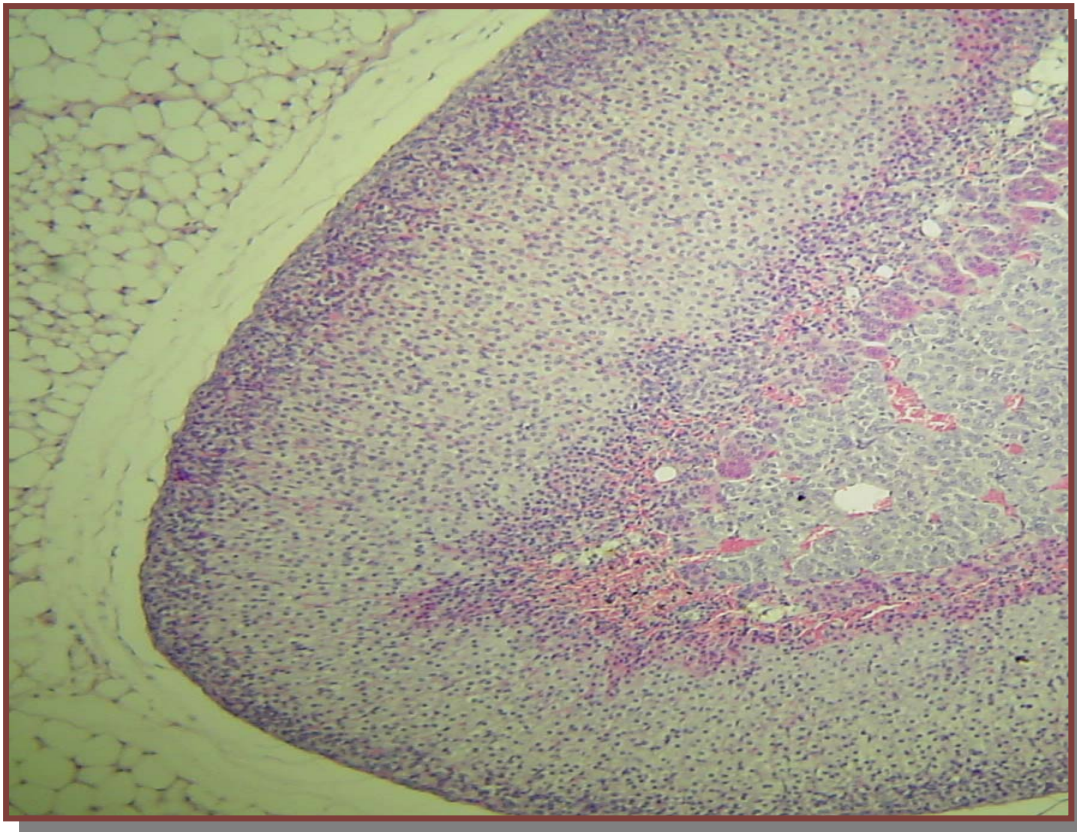
Mesa Redonda (1) sobre el tema en la OMS: “La medicina tradicional sigue siendo la única fuente de atención para... una vasta proporción de la población del mundo”...”Puesto que la medicina tradicional se sigue ejerciendo con efectos positivos, ¿no debería ser oficialmente reconocida, estimulada perfeccionada e integrada (articulada) en los sistemas nacionales contemporáneos de atención de salud?”...

Actualmente se está realizando diversas investigaciones sobre el efecto farmacológico y toxicidad alguna que presenta ciertas plantas utilizadas en la medicina tradicional.

## **GLANDULA SUPRARRENAL DE RATON**

(Figuras de CORTE HISTOLOGICO)

**Fig. 1 SUPRARRENAL NORMAL - HE**



**Fig. 2 SUPRARRENAL (alteración) - HE**

