



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Artículo Original

Efecto del *Lepidium mayenii* Walp "maca" sobre la nefrotoxicidad inducida por la ifosfamida en *Rattus rattus* var. Holtzman.

Effect of *Lepidium mayenii* Walp "maca" on the nephrotoxicity induced by ifosfamide in *Rattus rattus* var. Holtzman.

Cristhian Neil Rodríguez-Silva^{1,a}, Luis Alberto Arteaga Temoche^{2,b}

1 Estudiante de la Maestría en ciencias con mención en Fisiología y Biofísica. Escuela de Postgrado de la Universidad Nacional de Trujillo. a Bachiller en Farmacia Y Bioquímica.

2 Docente de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. Docente del Departamento de Fisiología Humana Universidad Nacional de Trujillo b Doctor en Medicina.

Citar como: Rodríguez-Silva CN, Arteaga-Temoche LA. Efecto del *Lepidium mayenii* Walp "maca" sobre la nefrotoxicidad inducida por la ifosfamida en *Rattus rattus* var. Holtzman. Rev méd Trujillo 2017;12(2):47-57.

Correspondencia. Cristhian Neil
Rodríguez silva

qfcrstianrodriguez@gmail.com

Jr. Calle Mariano Melgar 522. Sto
Dominguito

Trujillo - Perú

Cod posta: 13007

Teléfono: 044-99616139

Resumen

Esta investigación tuvo como objetivo determinar el efecto del *Lepidium mayenii* Walp, "Maca" sobre la nefrotoxicidad inducida por la ifosfamida en *Rattus rattus* var. Holtzman.

En 28 días los animales de experimentación fueron divididos en 3 grupos de 10 cada uno. Grupo 1: Blanco: solución salina 0.9% (0.5 ml) por vía intraperitoneal (VI) más dieta. Grupo 2: Problema I: fueron administradas por vía IP con Ifosfamida 1.2 g/Kg/día por 10 días y luego, fueron administrados maca en solución, 5g/día, por 18 días. Grupo 3. Problema II Recibieron dieta y solución maca 5g/día por 18 días, luego fueron administradas (VI) con Ifosfamida 1.2 g/Kg/día por 10 días. Se analizaron muestras pruebas por espectrofotometría método cinético: Úrea, Creatinina, (sérica y urinaria) además de fósforo, y por Electrodo ión Selectivo (EasyLyte): Sodio y Potasio. Se realizaron cortes histológicos a los riñones. Conclusión: El *Lepidium mayenii* Walp presentó efecto sobre la nefrotoxicidad inducida por ifosfamida, éste se evidenció por el efecto regenerador es decir una disminución y/o control en los valores séricos ($p < 0.05$): sodio, úrea, creatinina, fosfato y glucosa, además de las muestras urinarias: úrea y creatinina ($p < 0.05$), además, se evidenció el efecto protector es decir no aumentó los valores séricos ($p < 0.05$): úrea y glucosa, además de las muestras urinarias: úrea y creatinina ($p < 0.05$). No se evidenció efecto de la maca significativa sobre las características de Tejido renal.

Palabras claves:

Nefrotoxicidad, Ifosfamida, *Lepidium mayenii* Walp, "Maca", úrea, creatinina

ABSTRACT

This research aimed to determine Effect of *Lepidium mayenii* Walp "Maca" on ifosfamide-induced nephrotoxicity in *Rattus rattus* var. Holtzman.

In 28 days the experimental animals were divided into 3 groups of 10 each. Group 1: White: 0.9% saline solution (0.5 ml) intraperitoneally (VI) plus diet. Group 2: Problem I: were administered via IP with Ifosfamide 1.2 g / kg / day for 10 days and then maca in solution, 5 g / day, was administered for 18 days. Group 3. Problem II They received diet and maca solution 5g / day for 18 days, then were given (VI) with Ifosfamide 1.2 g / kg / day for 10 days. Samples were analyzed by spectrophotometry kinetic method: Urea, Creatinine, (serum and urinary) in addition to phosphorus, and by Selective Electrode (EasyLyte): Sodium and Potassium. Histological sections were made to the kidneys.

Conclusion: *Lepidium meyenii* Walp had an effect on ifosfamide-induced nephrotoxicity. This was evidenced by a decrease and / or control in serum values ($p < 0.05$): sodium, urea, creatinine, phosphate and glucose, ($P < 0.05$), in addition to the urinary samples: urea and creatinine ($p < 0.05$). In addition, the protective effect did not increase serum values ($p < 0.05$): urea and glucose; < 0.05). There was no evidence of significant maca effect on renal tissue characteristics.

Keyword:

Nephrotoxicity, ifosfamide, *Lepidium meyenii* Walp "Maca", urea, creatinine

INTRODUCCIÓN

A pesar del avance continuo de la farmacología y la terapéutica por ser cada vez más preciso en los tratamientos de enfermedades, las interacciones medicamentosas y los efectos adversos de los mismos, siguen siendo limitantes; existe relación de la enfermedad renal y toxicidad por medicamentos. Por un lado, sustancias y medicamentos de uso común pueden producir diferentes formas de daño renal y por otro la enfermedad renal asociada a su disfunción puede afectar la filtración y eliminación de metabolitos cuya acumulación provoca toxicidad en diferentes niveles del tejidos^{1, 2, 3}.

Las mostazas nitrogenadas, la ciclofosfamida (CPA) e ifosfamida (IFO), son antineoplásicos, muy efectivos como tratamiento para diversos tipos de tumores sólidos, su eficacia depende del esquema y frecuencia de administración, ambos compuestos se administran como profármacos que requieren activación por citocromo P450, en sus isoformas CYP3A5 y CYP2B6 oxidasa, la mismas que producen mostazas de nitrógeno, y acroleína. Tanto CPA e IFO se inactivan por N-decloroetilación, resultando entre sus metabolitos N-decloroetilados, el subproducto cloroacetaldehído (CAA) el cual puede causar neurotoxicidad y nefrotoxicidad.^{4, 5, 6, 8, 9}

Las isoformas CYP3A5 y CYP2B6 presentan actividad renal y hepática, los metabolitos tóxicos formados pueden inducir daño renal y hepático. La IFO es presenta la más alta tasa de nefrotoxicidad, cerca del 30% de los pacientes muestran casos severos como el Síndrome de Fanconi y disfunción del túbulo proximal, asociado a la reducción de la filtración

glomerular, glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y bicarbonaturia y proteínas de bajo peso molecular tal como β_2 -microalbúmina.^{6,8,10}

En los procesos fisiopatológicos de las enfermedades renales las especies reactivas de oxígeno (ROS) juegan un papel clave, tal es así que en el daño celular aumentan la concentraciones de ROS en el estado estacionario, estrés oxidativo, y a su vez éstos intervienen en la generación, desde insuficiencia renal aguda, rabdomiolisis, nefropatía obstructiva, hiperlipidemia y daño glomerular a insuficiencia renal crónica y hemodiálisis. Por lo tanto, las intervenciones que favorezcan la depuración y/o depuración de ROS (antioxidantes dietéticos y farmacológicos) deben atenuar o prevenir el estrés oxidativo, mitigando así el daño renal posterior^{11,12}

El uso de antioxidantes farmacológicos como tratamiento para el daño renal se viene estudiando, tal es así que la N-acetil cisteína (NAC) invirtió las respuestas oxidativas y protegió los túbulos proximales renales de ratas a partir de la lesión isquémica y reperfusión simulada in vitro.

El fallo renal agudo inducido por la sepsis en modelo experimental fue mejorado con simvastatina y se redujo la liberación de metabolitos oxidativos en la orina de los animales, confirmando su acción como antioxidante.^{13,14}

De ello parte que los antioxidantes naturales son nuevamente reconocidos como estrategia de prevención y/o de antídoto para la regeneración del tejido expuesto a la toxicidad de

medicamentos. *Lepidium meyenii* Walp (maca), también conocida como *Lepidium peruvianum* Chacón, es una crucífera altoandina, que crece a entre los 3,500 y 4500 m.s.n.m. Originaria de la meseta del Bombón, en los departamentos de Junín y Pasco; por sus cualidades medicinales y su alto valor nutritivo, es una planta de alto interés económico, cuyo cultivo se ha extendido a otras regiones de nuestro país.^{21,22,23}

El *Lepidium meyenii* Walp (maca) es uno de los rizomas más originales del suelo peruano, actualmente utilizado como hipoglicemiante, hipolipemiante, potenciadora sexual, mejorador del rendimiento deportivo, todas aprovechando sus propiedades antioxidantes. Nuestra propuesta es tener un agente natural que se pueda usar su efecto como protector y/o regenerador para disminuir los efectos adversos oxidativos en los pacientes que se encuentran bajo esquemas de tratamiento donde intervenga la ifosfamida u otra droga que tenga como efecto secundario la oxidación celular renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población objetivo: La población fueron los especímenes machos de *Rattus rattus var.*

Holtzman, provenientes del bioterio del Instituto Nacional de Salud de Lima -Perú.

Criterios de inclusión: Especímenes aproximadamente adultos jóvenes, con 100-125 g de peso, en aparente buen estado salud, todos de una misma edad 2.5 meses aproximadamente, que no hayan sufrido manipulación alguna y adecuado periodo de adaptación en bioterio de la facultad de Farmacia de la Universidad Nacional de Trujillo. **Criterios de exclusión:** Especímenes que durante el transporte sufrieron algún cambio fisiológico aparente y/o los que no tuvieron adecuado periodo de adaptación en el bioterio de la facultad de Farmacia de la Universidad Nacional de Trujillo.

MÉTODO Y TÉCNICAS.: La metodología fue una adaptación de las que usan en la inducción de nefrotoxicidad por medicamentos oncológicos en animales de experimentación.^{6,8}

Los animales de experimentación fueron divididos en 3 grupos, cada uno consistirá de 10 animales y se presenta en el siguiente esquema.

Esquema de trabajo utilizado para determinar el efecto de la maca sobre la nefrotoxicidad inducida.

GRUPOS DE TRABAJO	DÍAS DE ANÁLISIS /TIPO DE TRATAMIENTO			
	0	10	18	28
Blanco	Dieta	dieta	dieta	dieta
Problema I	dieta+ Ifosfamida	dieta+ Ifosfamida	dieta+ maca	dieta+ maca
Problema II	dieta+ maca	dieta+ maca	dieta+ maca	dieta+ Ifosfamida

Rojo: días de análisis.

Grupo Blanco: Los animales de experimentación fueron tratadas con solución salina 0.9% (0.5 ml) por vía intraperitoneal (VI) más dieta por 28 días. **Grupo Problema I:** Los animales de experimentación recibieron dieta y fueron administradas (VI) por 10 días con

Ifosfamida a dosis de **1.2 g/Kg/Día**. Luego fueron administrados solución de maca liofilizada, por vía oral a dosis de **5g/día**, por 18 días. **Grupo Problema II** Los animales de experimentación recibieron dieta y solución maca liofilizada **5g/día** por 18 días, Luego se les

administró (VI) Ifosfamida a dosis de **1.2 g/Kg**. **Se aplicó siempre los criterios de bioseguridad.**

La maca con la que se trabajó en esta experiencia fue la liofilizada del ecotipo "Negra". Adquirida de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Cada caja adquirida contenía 100 sobres cada una de ellas 3g.

La solución de maca se preparó el equivalente a 5 g en 10 - 15 ml de solución salina fisiológica.

La dieta balanceada fue adquirida en el bioterio del Instituto Nacional de Salud.

ANÁLISIS DE MUESTRAS SÉRICAS Y URINARIAS

Muestras Séricas: Estas muestras fueron tomadas por punción en la cola en capilares no Heparinizados, desde las 7.30 am-8:30am en los días propuestos en el cuadro anterior. Se cuantificó las siguientes pruebas por Espectrofotometría método cinético (cobas c111): úrea, creatinina, fósforo, Electrodo ión Selectivo (EasyLyte): Sodio y Potasio.

Muestras Urinarias: Estas muestras fueron tomadas de manera individualizada a cada especie, luego de encontrar las orinas, desde las

RESULTADOS

Los animales de experimentación estuvieron divididos en 3 grupos. En la Tabla 01 se muestran los valores promedios de los parámetros bioquímicos séricos basales; estos valores se comparan entre grupos de *Rattus rattus* var. Holtzman. Siendo estas homogéneas $p > 0.05$. Así mismo los parámetros bioquímicos urinarios basales (Tabla 02) comparados entre grupos son homogéneos ($p > 0.05$), lo cual no hay diferencia significativa.

7.30 am-8:30am se procedió a filtrarlas, las cuales se cuantificó las siguientes pruebas por espectrofotometría método cinético (cobas c111): Úrea, creatinina.

ANÁLISIS HISTOLÓGICO.

24 horas luego del último tratamiento, se sacrificaron los animales de experimentación mediante la Eutanasia en una campana con cloroformo. Se compararon los tejidos renales, con diversos cortes (Micrótomos en parafina), para ello se obtuvo los 2 riñones de animales de experimentación y se los mantuvo en una solución de formol 10%, este procedimiento fue llevado a cabo por colaboración del Instituto de Investigación Inbiomed de la ciudad de Trujillo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: El ANOVA para las muestras Basales de cada grupo, la prueba T de Student para diferencia de medias independientes en cada grupo, además se aplicó el Test exacto de Fisher para los datos cualitativos en los cortes histológicos renales. Todas las pruebas ($p < 0.05$), fueron analizadas en la base estadística del **SPSS VERSIÓN 22**.

ETICA: el trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética de la facultad de medicina UNT

En la Tabla 03 se observa la evolución de los parámetros bioquímicos séricos en el Grupo Problema 1, tras la administración de Ifosfamida por 10 días, luego la administración de Maca por 18 días; ésta se evidencia por un posible el efecto "regenerador" ya que se compararon frente al basal, en el sodio, en la urea, creatinina y fosfato, además de la disminución de los valores de glucosa.

Tabla 1: *Parámetros Bioquímicos Séricos basales en los diferentes grupos.*

Parámetros	Blanco	Problema 1	Problema 2	*p
Sodio (Na⁺) (mEq/L)	144.25 ± 3.33	142.5 ± 3.47	140.7 ± 5.46	0,1868
Potasio (K⁺)(mEq/L)	6.93 ± 0.44	6.36 ± 0.55	6.712 ± 0.59	0,0708
Urea (mg/dL)	41.5 ± 3.17	39.6 ± 3.41	40.3 ± 3.33	0,4538
Creatinina (mmol/L)	0.251 ± 0.04	0.221 ± 0.03	0.23 ± 0.02	0,1665
Fosfato(PO₄) (mg/dL)	6.876 ± 0.36	6.978 ± 0.59	6.979 ± 0.43	0,8773
Glucosa (mg/dL)	121.2 ± 3.33	121.5 ± 4.86	123.4 ± 2.46	0,3643

ANOVA: $p > 0.05$ GL: 29. *p valor crítico. No hay diferencia significativa,

Tabla 2: *Parámetros Bioquímicos Urinarios basales en los diferentes grupos.*

Parámetros	Blanco	Problema 1	Problema 2	*p
Urea (mmol/L)	399.16 ± 2.65	402 ± 3.04	401.9 ± 3.59	0,0652
Creatinina (mmol/L)	4.85 ± 0.3	4.6 ± 0.39	4.75 ± 0.47	0,4833

. ANOVA: $p > 0.05$ GL: 29. :*p valor crítico. No hay diferencia significativa.

Tabla N° 03: *Efecto de la maca sobre los valores de los parámetros bioquímicos séricos en el Grupo Problema 1.*

Parámetros	Basal X ±DS	Ifosfamida X ±DS	Maca X ±DS
<i>Sodio (Na⁺) (mEq/L)</i>	143.8 ± 3.82	148 ± 3.65***	137.7 ± 2.05**
<i>Potasio (K⁺)(mEq/L)</i>	6.6 ± 0.28	7.0 ± 0.22***	7.1 ± 0.10**
<i>Urea (mg/dL)</i>	36.1 ± 2.56	41.7 ± 1.89***	38.7 ± 2.29
<i>Creatinina (mmol/L)</i>	0.35 ± 0.02	0.44 ± 0.03***	0.37 ± 0.035
<i>Fosfato(PO₄) (mg/dL)</i>	7.6 ± 0.27	8.6 ± 0.58**	7.5 ± 0.31
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	131.6 ± 4.76	133.8 ± 5.53	121.71 ± 2.43*

T Student. Para datos pareados intragrupo comparado con el Basal* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

En la Tabla 04: Se observa la evolución de los parámetros bioquímicos urinarios en el Grupo problema 1, debido a la administración de Ifosfamida por 10 días y luego de la administración de la Maca por 18 días, se evidencia un posible efecto "regenerador" altamente significativo sobre la urea y significativa sobre la creatinina.

En la tabla N° 05 se determina el cambio de las características renales, comparados con el basal, el efecto de Maca como regenerador, aunque su

efecto se aprecia solo en la ausencia Edema ($p < 0.05$).

En la Tabla 06 se observa la evolución de los parámetros bioquímicos séricos en el Grupo problema 2, tras la administración de maca por 18 días y luego ifosfamida por 10 días, se observa el efecto de la maca sobre los parámetros, lo cual no se evidencia efecto de protección significativa al efecto tóxico de la ifosfamida

Tabla N° 04: Efecto de la Maca sobre de los valores de Urea y Creatinina urinaria en el Grupo problema 1.

Parámetros	Basal X ±DS	Ifosfamida X ±DS	Maca X ±DS
Urea (mmol/L)	402 ± 1.56	437.1 ± 26.47**	390.5 ± 4.39***
Creatinina (mmol/L)	4.6 ± 0.31	5.6 ± 0.36**	4.2 ± 0.17 *

T Student. Para datos pareados intragrupo comparado con el Basal *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

Tabla N° 05: Efecto de la Maca sobre las Características del tejido renal en el Grupo problema 1.

Características		Túbulos proximales distorsionados	Desprendimiento o de células tubulares	Infiltrado inflamatorio intersticial	Edema.	Necrosis.	Degeneración del glomérulo con pérdida	Sustancia administrada
Antes	Basal	0	0	0	0	0	0	
Después	Presencia %	50	87,5	56,25	6,25	43,75	62,5	ifosfamida
	Ausencia %	50	12,5	43,75	93,75	56,25	37,5	maca
	significancia	N.S	N.S	N.S	S	N.S	N.S	

Test exacto de Fisher: (S) Significativo (p<0.05) (N.S) No significativo (p>0.05)

Tabla N° 06: Efecto de la Maca sobre los valores de los parámetros séricos en el Grupo problema 2.

Parámetros	Basal X ±DS	Maca X ±DS	Ifosfamida X ±DS
Sodio (Na ⁺) (mEq/L)	141.6 ± 2.07	136.3 ± 3.36*	147.1 ± 1.86**
Potasio (K ⁺) (mEq/L)	7.2 ± 0.18	7.2 ± 0.56	6.9 ± 0.21*
Urea (mg/dL)	42.3 ± 2.21	38.3 ± 2.81*	39.7 ± 2.36
Creatinina (mmol/L)	0.23 ± 0.027	0.25 ± 0.017*	0.38 ± 0.024***
Fosfato (PO ₄) (mg/dL)	6.5 ± 0.26	7.1 ± 0.16**	7.3 ± 0.21**
Glucosa (mg/dL)	124.3 ± 2.06	119.3 ± 2.70**	123 ± 1.83

T Student. Para datos pareados intergrupo comparado con el Grupo 1 *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

En la Tabla 07: Se observa la evolución de los parámetros bioquímicos urinarios en el Grupo problema 2, debido a la administración de maca por 18 días y luego de la ifosfamida por 10 días, se observa el efecto "protector" altamente significativo sobre la úrea y significativa sobre la creatinina.

En la tabla N° 08 se observa al tejido renal bajo el efecto de maca como protector, aunque su efecto se aprecia en el aumento del % de ausencia en tres características renales, no son significativas, salvo la presencia de edema (p<0.05)

Tabla N° 07: Efecto de la Maca sobre de los valores de Urea y Creatinina urinaria en el Grupo problema 2

Parámetros	Basal X ±DS	Maca X ±DS	Ifosfamida X ±DS
Urea (mmol/L)	398.9 ± 3.18	390.5 ± 4.4**	397.4 ± 1.56
Creatinina (mmol/L)	4.8 ± 0.36	4.2 ± 0.17**	4.6 ± 0.26

T Student. Para datos pareados intergrupo comparado con el Grupo 1 *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Tabla N° 08: Efecto de la Maca sobre las Características del tejido renal en el Grupo problema 2

características		Túbulos proximales distorsionados	Desprendimiento o de células tubulares	Infiltrado inflamatorio intersticial	Edema.	Necrosis.	Degeneración del glomérulo con pérdida	Sustancia administrada
Antes	Basal	0	0	0	0	0	0	
Después	Presencia %	50	50	31,25	0	18.75	12,5	Maca
	Ausencia %	50	50	68,75	100	81.25	87,5	Ifosfamida
	significancia	N.S	N.S	N.S	S	N.S	N.S	

Test exacto de Fisher: (S) Significativo (p<0.05), (N.S) No significativo (p>0.05)

DISCUSIÓN

Esta investigación es una de las primeras en cuanto a la aplicación de la maca sobre toxicidad renal. El riñón es una de las principales vías de eliminación de los Citostáticos y, por ello, muchos agentes quimioterápicos pueden producir fracaso renal o una lesión específica a nivel de los túbulos o los glomérulos. El daño renal condiciona alteraciones metabólicas que conllevan cúmulo de metabolitos tóxicos.

El efecto de Ifosfamida 50mg/kg sobre algunos parámetros bioquímicos séricos y urinarios se observó en muchos casos a partir de los 5 días de tratamiento⁶, en nuestro piloto para la inducción de la nefrotoxicidad a los 10 días del tratamiento se manifiesta las características del síndrome de Fanconi.

Los datos basales, en las muestras séricas de la Tabla N° 01 y urinarias de la Tabla N° 02 en los 3

grupos, aplicando el test de ANOVA los resultados son homogéneos ($p > 0.05$). Estos animales fueron sometidos a un periodo de adaptación, todos ellos en las mismas condiciones de alimentos, ciclo día noche, volumen de hidratación, entre otros factores.

El sodio es uno de los principales factores determinantes de la osmolaridad del líquido extracelular, La variación de los datos séricos Tabla N° 03, aumenta significativamente los valores de sodio ($p < 0.01$). La hipernatremia ocurre por pérdida de agua extrarenal o renal, a medida que el agua se elimina, se produce una hiperosmolaridad extracelular.¹⁶ El síndrome de Fanconi, inducido por la administración de Ifosfamida, es un defecto generalizado del transporte de sodio y acidosis tubular proximal. La secreción de protones (H^+) se produce por dos mecanismos distintos, en intercambio con el sodio o independiente de Na^+ . La secreción de

H⁺ en intercambio con el Na⁺ se realiza por medio de un sistema «antiporter» localizado a nivel de la membrana apical, secretándose los H⁺ a la luz en intercambio con el Na⁺ que entra a la célula por un gradiente electroquímico favorable al movimiento iónico transmembrana.²⁷

Rosas J. señala que la Maca, posee metabolitos, como derivados de flavonoides y resinas que tienen un comportamiento diurético que podrían estar mejorando el equilibrio hidroelectrolítico, promoviendo la eliminación de Sodio (p<0.01)²⁴.

La elevación de los valores de potasio en la **Tabla N° 03**, se explica en el hecho de que para efectivizar su excreción de potasio, se requiere una cantidad normal de unidades de nefronas funcionales. Las alteraciones de los túbulos renales pueden conducir a la hiperpotasemia secundaria. La relación entre K⁺ intra y extracelular la depende del equilibrio ácido básico renal, mientras que la acidosis tiende a movilizar el K⁺ intracelular hacia fuera de las células; por el contrario, la alcalosis favorece en su movilización hacia el interior de las células.²⁷

Otra causa del aumento de las concentraciones de K⁺ plasmático que sigue a la ingestión de alimentos que estimulan la insulina. La maca tiene efecto hipoglucemiante, por mejorar el efecto de la insulina como lo afirma Rodrigo M. La administración de harina de maca en la dieta (4 a 6 g/día) de animales diabéticos redujo la glicemia en 50%, incrementó los niveles de insulina 22%²⁷.

La urea y creatinina, marcadores séricos y renales importantes se vieron elevados (p<0.001), La urea en sangre se mide y se expresa como Nitrógeno de Urea (BUN), éstos varían en relación inversa con la filtración glomerular (FG), la excreción de urea es un reflejo de importancia de la FG, el aumento de creatinina sérica indica daño renal o progresión de este daño, sus descensos, urea y creatinina sérica sugiere una recuperación renal^{26,27}, lo cual en la **Tabla N° 03**, se observa un recuperación franca de la urea y creatinina (p>0.05) comparado con su basal.

Las posibles relaciones entre parámetros del metabolismo mineral, fundamentalmente el fósforo, y la inflamación a través de los marcadores de la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tisular alfa (TNF-α) y la interleucina-6 (IL-6), aparecen con el daño renal, mientras que el tratamiento con Maca sirvió para volver a sus estados basales (p>0.05)^{19,28}.

De la Tabla N° 04; La azotemia intrarrenal¹⁶ (aumento de urea y creatinina sérica), también conocida como insuficiencia renal aguda (IRA), una de las causas más comunes es la necrosis tubular aguda (NTA), Los balances de urea y creatinina en orina mostradas en esta tabla, sufren alteración con la dosis administrada de Ifosfamida esto debido y confrontado con los daños en el tejido renal: Túbulos proximales distorsionados y Desprendimiento de células tubulares mostradas en la **Tabla N° 05**.

La nefrotoxicidad inducida por medicamentos es un hallazgo de gran importancia clínica, debido a su alta frecuencia y potencial severidad, así como al desconocimiento de medidas preventivas en muchos casos^{10, 20}. Las principales alteraciones renales producidas por medicamentos se pueden clasificar histopatológicamente, según la función renal alterada. De este modo, se encuentra la necrosis tubular aguda, la nefritis intersticial, la lesión glomerular y las alteraciones vasculares, que a su vez incluyen la microangiopatía trombótica, la aterosclerosis y la vasculitis.^{29, 30,31}

Los agentes quimioterapéuticos pueden afectar al glomérulo y van desde una elevación asintomática de la creatinina sérica a una insuficiencia renal aguda que requieren diálisis, la nefrotoxicidad inducida por medicamentos muchas veces puede prevenirse o en lo mejor de los casos pueden ser reversibles, dependiendo de la dosis del medicamento, la complejidad del caso o el tiempo que se tenga en uso, entre otros factores, evidencias experimentales que implican a las especies reactivas de oxígenos (EROs) como mediadores primarios en la patogénesis del daño renal y producen lipoperoxidación de las membranas y organelos celulares especialmente

en segmentos del túbulo proximal generando daño de la integridad celular y alteración de la capacidad de transporte celular y la producción de energía.^{6,30}

La maca, el ecotipo "negra", tiene gran cantidad de vitaminas como la vitamina C y la vitamina E, además del complejo B, la presencia de los minerales hace que la maca sea un excelente revitalizante, contiene además potasio y sodio; minerales que son cofactores enzimáticos importantes para el organismo, como el cobre, magnesio y zinc en ppm^{20, 22}. La maca tiene la capacidad de eliminar y disminuir los radicales libres (EROS/ERN), lo cual puede deberse a la presencia de glucosinolatos.³⁰

Ayambo afirma que los glucosinolatos son estructuras químicas importantes debido a su actividad fertilizante, acción citostática, actividad anticarcinogénica y la prevención de enfermedades crónicas. Sus productos de hidrólisis como los isotiocianatos y los indoles han demostrado tener actividad antitumoral. Químicamente los glucosinolatos son compuestos hidrosolubles, tienen el mismo núcleo el cual consiste en un tioglucósido, unida al átomo de carbono de una oxima sulfonada y un grupo funcional R que deriva aminoácidos como valina, alanina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina y triptófano.³²

El efecto protector o citoprotector de una sustancia sobre un tejido, se refiere a la administración del tratamiento previo y/o paralelo a la injuria, lo cual podría observarse, dos resultados distintos, protección a corto plazo y a largo plazo respectivamente.

En la **Tabla N° 05**, se evidencia que la maca viene ejerciendo efecto sobre el tejido renal, pero no es significativamente, aparentemente tendría que utilizarse por más tiempo para ver mejores resultados.

En esta investigación también se analizó el efecto de la Maca previo a la administración de Ifosfamida; En la **Tabla N° 06**, la Maca disminuye las concentraciones de sodio ($p < 0.05$) respecto al basal, aunque, la administración de la

Ifosfamida se observa la elevación de estos valores ($p < 0.05$) respecto al basal. Se postula que la administración paralela de maca e Ifosfamida no hubiese dado una elevación significativa.

En el caso del potasio **Tabla N° 06**, la Maca mantiene los valores séricos ($p > 0.05$), aunque la administración de Ifosfamida los disminuye ($p < 0.05$). En los marcadores urea sérica y urinaria, **Tabla N° 07**, se evidencia una disminución de los valores por efecto de la maca ($p < 0.05$), aunque la administración de la Ifosfamida los eleva, pero siendo estas no significativas respecto al basal ($p > 0.05$). Estos datos pueden servir como evidencia para postular que la maca protege los valores de algunos marcadores séricos hasta el daño tóxico por Ifosfamida.

Los valores de creatinina se ven elevados por la administración de la maca ($p < 0.05$) y la Ifosfamida ($p < 0.01$) la cual evidencia que no hay efecto protector, al igual que con los valores de séricos de fosfato ($p < 0.05$) luego de la administración de la Maca e Ifosfamida.

El efecto hipoglucemiante de la Maca²⁷ ($p < 0.01$) no permite que la Ifosfamida pueda llevarla hasta un efecto contrario ($p > 0.05$). **Tabla N° 08**, la Ifosfamida parece afectar a todo el tejido renal con diferentes características, aunque parece no afectar con edema, aunque el efecto de la maca no se evidencia, pero se puede postular que la administración conjunta podría disminuir el efecto tóxico.

CONCLUSIÓN

Luego de haber analizado los datos del efecto de la Maca sobre la nefrotoxicidad, se concluyó La administración en solución de la *Lepidium meyenii* Walp, "Maca", ecotipo Negro sobre la nefrotoxicidad inducida por la Ifosfamida si presenta efecto sobre la nefrotoxicidad inducida por Ifosfamida, éste se ve evidenciado por el efecto regenerador es decir una disminución y/o control en los valores séricos ($p < 0.05$): sodio, urea, creatinina, fosfato y glucosa, además de las muestras urinarias: urea y creatinina ($p < 0.05$).

Además, se evidencia por el efecto protector es decir permitir que no aumente los valores séricos ($p < 0.05$): urea y glucosa, además de las muestras urinarias: urea y creatinina ($p < 0.05$).

No se evidencia efecto de la maca significativa sobre las características de tejido renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cáncer, Datos, cifras y Tratamiento centro de prensa de la OMS. Organización Mundial de la Salud [internet]. Ginebra: OMS; 2012. Nota descriptiva N°297; [citado 20 junio 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es>
2. Balthasar L, Witkowski D, Sox C, Keohane C, Seger D, Yoon C, et al. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int* [internet]. 2009 [citado 22 feb 2014] 76:1192-1198. Disponible en: [http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)53872-6/fulltext](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)53872-6/fulltext)
3. Vázquez E, Delgado I, Sánchez A, Barber I, Sánchez J, Enríquez G. Side effects of oncologic therapies in the pediatric central nervous system: update on neuroimaging findings. *Radiographics*. [Internet]. 2011 [25 mar 2014]; 31(4):1123-39. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg>.
4. Portillo L, Fernández A. Efectos secundarios del tratamiento en el paciente oncológico [Internet]. 2006. 7.4 ed. Castilla la Mancha SESCAM. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. [13 feb 2013]. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/vii_04_efectossecundariosoncologico.pdf
5. Chabner B, Amrein P, Brian J, Druker B, Michaelson M, Mitsiades C, et al. Fármacos Antineoplásicos Quimioterapia de enfermedades neoplásicas, en Brunton Laurance. Goodman y Gilman Las bases Farmacológicas de la terapéutica. Vol 1. 11ª ed. México McGraw-Hill; 2006. Pág. 1323-1334.
6. Chen N, Aleksa K, Woodland C, Rieder M, Koren G. N-Acetylcysteine prevents ifosfamide-induced nephrotoxicity in rats. *Br J Pharmacol*. [Internet]. 2008 [citado 21 Nov 2012]. 153(7):1364-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2437918/>
7. Satoshi T, Nobuo S, Akira N, Mikio Yashiki. Monitoring of urinary acrolein concentración in patients receiving cyclophosphamide and ifosfamide. *Journal of Chromatography* [Internet]. 2004 [citado 21 Nov 2012]; 806(1):59-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149612>
8. Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, Nissim I, Luhovyy B, Phillips P, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: mechanism and prevention. *Cancer Res* [Internet]. 2006 [citado 07 Jul 2012]; 66(15):7824-7831. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/15/7824.full-text.pdf>
9. Zhang J, Tian Q, Shu-Feng Z. Clinical pharmacology of Cyclophosphamide and Ifosfamide. [Internet]. 2006 [citado 10 Nov 2012]; 1(1): 55-84. Disponible en: <http://www.benthamscience.com/cdth/samples/cdth1-1/Zhou.pdf>
10. Yao X, Panichpaisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci*. [Internet]. 2007 [citado 18 Nov 2012]; 334(2):115-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700201>
11. Devinder S, Rajendrapal K, Vikas C, Kanwaljit C. Antioxidants in the Prevention of Renal Disease. *Journal of Medicinal Food*. [Internet]. 2007. [citado 19 Agos 2017]; 9(4): 443-450. disponible en: <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.9.443>
12. Azar B, Hamid N, Mahmoud R. Protection of Renal Tubular Cells by Antioxidants: Current Knowledge and New Trends. *CELL JOURNAL* [Internet]. 2015 [citado 19 Agost 2017]; 16(4):568-571. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/1694/7b1393c61ba04398c4e3cd5a95ca50cf1c62.pdf>
13. Santos F, Watanabe M, Vasco C, Fonseca C, Vattimo M. Antioxidant protection of statins in acute kidney injury induced by sepsis. *Rev. esc. enferm. USP* [Internet]. 2014 [citado 19 Agost/2017]; 48(5): 820-826. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000500820
14. Sehirli A, Sener G, Satiroglu H, Ayanoğlu-Dülger G. Protective effect of N-cetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *Journal of Nephrology*. [Internet]. 2003 [citado 19 Agost 2017]; 16(1):75-80. Disponible en: <http://europemc.org/abstract/med/12653105>
15. Decloedt E, Maartens G. Drug-induced renal injury, the kidney plays an important role in the elimination of many drugs and their metabolites. *CME* [Internet]. 2011 [citado 27 Nov 2012]; 29(6):252-255. Disponible en: <http://www.ajol.info/index.php/cme/article/viewFile/72001/60950>
16. Aranalde G, Mujica G, Agüero R, Velzi D. *Fisiología Renal* Vol 1. 1ª ed. Buenos Aires: Corpus Editorial; 2015.
17. Perazella M. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. a [Internet]. 2009 [citado 27/ Nov 2012]; 4(7):1275-83. Disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/content/4/7/1275.full>
18. Lázaro A, Camaño S., Humanes B, Tejedor A. Novel Strategies in Drug-Induced Acute Kidney Injury. [Internet]. Intech Madrid España. [citado el 25 Nov 2014]. Disponible : http://cdn.intechopen.com/pdfs/32135/Intech-ovel_strategies_in_drug_induced_acute_kidney_injury.pdf
19. Moffett BS, Goldstein SL. La lesión renal aguda y creciente - medicación nefrotóxica exposición en noncritically con enfermedades hijos. *J Am Soc Clin Nephrol* [Internet]. 2008. [citado el 27 Nov 2012]; 6 (4) :856-63. Fecha de acceso: 27/11/2012 disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/content/6/4/856.long>
20. Anzai N, Hitoshi E. Renal drug transporters and nephrotoxicity. *Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments* [Internet]. 2007. [citado el 26 Nov 2012]; 14(6): 447-452. Disponible en : <http://altweb.jhsph.edu/wc6/paper447.pdf>
21. Bartlett K, Eaton S. Mitochondrial b-oxidation. *Eur. J. Biochem* [Internet]. 2004 [citado el 23 Ene 2012]; 271, 462-469. Disponible en:

- <http://pirate.shu.edu/~rawncarr/Regulation%20of%20beta-oxidation.pdf>
22. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. [internet]. 1ª Ed. Washington, DC. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2007. [citado 23 Ene 2012]; Disponible en: <http://eprints.ucl.ac.uk/4841/1/4841.pdf>
 23. Hagat S, Ghone RA, Suryakar AN, Hundekar PS. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* [internet]. 2011 [citado 23 Ene 2013]; 55(1):72-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315813>
 24. Rosas J. Determinación del Efecto antioxidante de *Lepidium peruvianum chacon* (Maca) (Tesis doctoral). Arequipa. Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad Católica de Arequipa. 2003.
 25. Mostacero J., Mejía F, Gamarra O. Taxonomía de las Fanerogamas útiles del Perú. Editora Normas legales SAC. Vol 1. Trujillo: Concytec. 2002.
 26. Oré Sifuentes M. Efecto Hipolipémico y antioxidante de *Lepidium maneyii* Walp en ratas [tesis doctoral en Internet]. [Lima]: Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008 [citado 14 Dic 2012]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3184>
 27. Rodrigo M, Valdivieso R, Suárez S, Oriondo R, Oré M. Disminución del daño oxidativo y efecto hipoglicemiante de la maca (*Lepidium meyenii* Walp) en ratas con diabetes inducida por streptozotocina. *An. Fac. med.* [internet]. 2011 [citado 04 Dic 2012]; 72(1): 315-320 [citado 04 Dic 2012]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000100002&lng=es&nrm=iso. ISSN 1025-5583.
 28. Martine I, Saracho R. El fósforo y sus implicaciones clínicas. *Nefrología.* [Internet]. 2009. [citado 17/03/2016] 29(5):41-50 Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-suplementosextra-articulo-el-fosforo-sus-implicaciones-clinicas-X2013757509001944>
 29. Banchemo P, Saldombide L. Uso de quimioterapia en la insuficiencia renal *Rev Med Uruguay.* [Internet]. 2004 [citado 17/03/2016]; 20 (2): 145-149. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2004v2/art9.pdf>
 30. Muñoz R., Escobar L, Medeiros M. Acidosis tubular renal en niños: conceptos actuales de diagnóstico y tratamiento. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [Internet]. 2013 [citado 17 May 2016]; 70(3): 178-194. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000300002&lng=es.
 31. Peña -Rodríguez J. Manual de Nefrología y trastornos de agua y electrolitos. 1° ed. México McGrawHill; 2006