



Revista Médica de Trujillo

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

Artículo Original

Daño cardiaco frente a hepático por consumo de bebidas energizantes en ratas cepa Holtzman

Heart damage vs liver damage due to energy drinks consumption in Holtzman rats

Josue Salomón García-Villacorta^{2,c,d}, Josué Paul Eustaquio-Cosme^{2,c}, Analis Lisseth Esparza-Varas^{2,c}, Leydi Thays Gonzalez-Angulo^{2,c}, Gino Fabriccio Flores-Quñones^{2,c}, Marlen Adrián Alfredo Floriano-Leiva^{2,c}, Sonia Julissa Gallegos-Ortiz^{2,c}, Jonathan Waldir De La Cruz-Araujo^{2,c}, José Manuel García-Moreno^{2,c}, Francis Emilio Espinoza-Cueva^{2,c}, Yuliset Díaz-Cubas^{2,c}, Ángel Alejandro Gonzalez-Bazán^{2,c}, Kevin De La Cruz-Vargas^{2,c}, Jairo Enríquez-Flores^{2,c}, Esteban Iván Vergara-De-La-Rosa^{1,a}, Jorge Plasencia-Álvarez^{1,b}, Cesar Francisco Llerena-Vásquez^{3e}

¹Departamento de Ciencias Básicas. ²Universidad Nacional de Trujillo. ³Hospital Regional Docente de Trujillo ^a Maestro en Ciencia de la investigación clínica.

^b Maestro en ciencias. ^c Estudiante de Pregrado de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. ^d Miembro de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo, Perú. ^e Patólogo Clínico

Correspondencia.

Josue Garca Villacorta.

garcíavillacortajosue@gmail.com

Recibido: 05/07/19

Aceptado: 31/07/19

RESUMEN

Objetivo: El consumo de bebidas energéticas (BE) está aumentando principalmente en jóvenes, debido a que promete mejorar el estado de alerta, el rendimiento físico y cognitivo y evita la fatiga. En nuestro país, una BE tiene alta concentración de cafeína y azúcar por botella, y es altamente comercializada y barata. Sin embargo, las BE tienen efectos adversos como complicaciones cardiovasculares, neurales y gastrointestinales. Los estudios indican un mayor daño en hígado y corazón, señalados por altos niveles séricos de GOT y daño tisular. El objetivo de nuestro estudio es determinar si el corazón o hígado, presenta más daño por consumo de BE en ratas Holtzman. **Métodos:** Se clasificaron 32 ratas Holtzman macho aleatoriamente en dos grupos con tratamientos diferentes por administración oral. El Grupo 1 (Control) recibió agua potable y el Grupo 2 (Experimental) recibió una bebida energética de 5,49 ml / 260 g; ambos grupos durante 30 días. Se proporcionó aclimatación previa y alimento. Durante el período experimental, hubo cuatro extracciones de sangre para análisis de GOT sérico. Se sacrificaron por exanguinación bajo anestesia obteniendo muestras de corazón e hígado. **Resultados:** Se encontró aumento de la concentración sérica de GOT en el grupo experimental comparado con el control. El análisis histológico que evaluó congestión vascular, necrosis y edema en ambos tejidos, reveló que el corazón tenía mayor daño que el hígado. **Conclusión:** El tejido cardiaco presenta mayor daño que el tejido hepático por consumo de BE en ratas Holtzman macho, manifestados por incremento de GOT y alteraciones histopatológicas.

Palabras clave: Bebidas energéticas, transaminasas glutámicas oxaloacéticas (GOT), daño cardiaco, daño hepático.

SUMMARY

Objective: The energy drinks (EDs) consumption is rising, mainly amongst young people because they promise to improve alertness and improves physical and cognitive performance, and avoid fatigue. In our country, an ED has high caffeine and sugar levels per bottle, and highly commercialized and cheap. However, these beverages have side effects such as cardiovascular, neural and gastrointestinal complications. The researches indicate a major damage in the heart and liver by GOT serum high levels and tissue injury. The research aim is to know if the heart or liver is the most damaged organ by ED consumption in Holtzman rats. **Methods:** 32 male Holtzman rats were randomly categorized into two groups with different oral administration treatment. The Group 1 (Control) received drinking water and the Group 2 (Experimental) received energy drink 5,49 ml /260 g; both groups per 30. An acclimation week including rat food was provided. During the experimental period there were four blood extractions since the onset to the final for serum GOT analysis. The rats were sacrificed by exsanguination under anesthesia and samples of the heart and liver were harvested. **Results:** Our results show serum GOT concentration increase in the Experimental Group compared to the Control Group. The histological analysis that evaluated vascular congestion, necrosis and edema in both tissues, revealed the heart had more damaged than liver. **Conclusion:** The cardiac tissue is more damaged than hepatic tissue by ED consumption in male Holtzman rats, manifested by increase GOT serum levels and histopathological findings.

Keywords: Energy drinks, glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), cardiac damage, hepatic damage.

INTRODUCCIÓN

Las bebidas energizantes (BE) son bebidas no alcohólicas que contienen elevadas cantidades de cafeína, vitaminas del complejo B y otros estimulantes metabólicos como taurina, glucuronolactona, entre otros (1). La popularidad de las BE ha aumentado desde 1960 cuando se introdujo en el mercado Europeo y Asiático, convirtiéndose en una industria global multimillonaria (2,3). En Latinoamérica, el 64.9% de personas han ingerido BE, siendo principales consumidores, personas entre 13 y 35 años, destacando estudiantes universitarios, trabajadores de oficina y atletas; quienes adujeron las siguientes razones para consumirlas: aliviar la fatiga, mantener la vigilia, mejorar el rendimiento físico y cognitivo ante situaciones de estrés (4). El consumo de BE produce numerosos efectos adversos: elevan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicas, renales y endocrinas. Entre los principales órganos afectados se encuentran el corazón e hígado (1, 5, 6,7).

El daño cardiaco ocasionado por el consumo de BE se debe principalmente a la cafeína (1,8). El mecanismo molecular de la cafeína radica en la inhibición no selectiva de receptores de adenosina (A1, A2A, A2B, A3) (9). La adenosina desempeña un papel como neuromodulador en el sistema nervioso central a través de la interacción principalmente con sus receptores A1 (inhibitorios de la adenilciclasa) y A2A (estimulantes de la adenilciclasa) (10), cuyas acciones son bioquímicamente opuestas: produce vasodilatación, broncoconstricción, inmunosupresión; además, al actuar como fármaco, se utiliza para revertir la taquicardia supraventricular paroxística al bloquear el nodo AV (11). Por lo tanto, el consumo crónico de cafeína genera como efectos adversos: disfunción endotelial, aumento de la frecuencia cardiaca y presión arterial, arritmias ventriculares, elevación del segmento ST, prolongación del intervalo QT (11). Estos efectos, a nivel celular, se evidencian como congestión vascular, edema del miocardio y

necrosis tisular (3); patrones histopatológicos, que reflejan un daño cardiaco, el cual se verifica midiendo las concentraciones de la Aspartato Aminotransferasa o Transaminasa Glutámico-Oxalacética (GOT), biomarcador que se libera en mayor concentración hacia la sangre en daño cardiaco, hepático, musculo esquelético y renal (12).

Por otro lado, la cafeína, la niacina (vitamina B3) y la glucuronolactona provocan daño en el tejido hepático, siendo las dos primeras, las principales responsables del daño hepático generado por el consumo de BE (13). El consumo constante de cafeína inhibe los receptores de adenosina hepáticos provocando toxicidad en el hepatocito (14). En el caso de la niacina, esta sustancia se metaboliza en el hígado por dos vías: amidación y conjugación siendo usada la primera ante la presencia de elevadas concentraciones de niacina. Al usar esta vía, las reacciones oxidativas y reductoras tienen como resultado la producción de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) (14,15, 16), la cual genera estrés oxidativo mediante la inhibición de β -oxidación a través de la cadena de transporte de electrones conllevando a una disfunción mitocondrial. Por lo tanto, no se produce ATP en los hepatocitos conduciéndolos a una necrosis (17). La necrosis de estas células potencia la liberación de IL-12, IL-18, TNF- α , que propaga respuestas inflamatorias y daño tisular; este último, se manifiesta también en la congestión de las venas centrales y portales. Al igual que en el tejido cardiaco, los patrones histopatológicos, se evidencian con el aumento de las concentraciones de GOT (18,19).

Existen numerosas investigaciones acerca del daño cardiaco y/o hepático por el consumo de BE. Bárcenas-García J et al (2017) realizado en ratas *Murinae* sugieren que el consumo excesivo de BE podría desarrollar cardiomegalia, congestión vascular y edema cardíaco en catorce días de consumo (20). El tejido hepático también resulta afectado, así como lo demostraron Oluwakemi Iyaniwura y Ayoade Abdulfatai en su estudio experimental

realizado en conejos analizando las enzimas hepáticas (Aspartate Transaminase AST, Alanine Transaminase ALT) (21). Sin embargo, ningún estudio analiza el daño cardiaco frente a hepático en individuos de la misma especie. Por tal motivo, la presente investigación tiene como objetivo determinar qué órgano, corazón o hígado, es el más afectado por el consumo de bebidas energizantes en ratas cepa Holtzman.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Tipo: Analítico, prospectivo, longitudinal.

Diseño específico: Experimental aleatorizado.

Animales: El estudio se realizó en 32 *Rattus norvegicus* cepa Holtzman (22), de 7 a 8 semanas de edad, machos, con peso promedio de 260 ± 20 g (20, 23), aclimatados, procedentes del Instituto Nacional de Salud (INS). Se cumplió con las regulaciones y normas establecidas y fueron aprobadas por el comité de ética de nuestra institución (Registro N° 006-2019).

Después de un periodo de adaptación de 7 días (20), los animales se dividieron al azar mediante una aleatorización simple en 2 grupos, teniendo un grupo control (G1) y un grupo experimental (G2). Ambos grupos tuvieron una dieta estándar. El primer grupo tuvo como bebida única agua potable y el segundo grupo tuvo como única bebida Volt® (BE). Después de 30 días de tratamiento, las ratas fueron sacrificadas bajo anestesia. Se obtuvieron muestras de suero, y muestras de hígado y corazón para el estudio histopatológico.

Bebida energizante: La BE utilizada en el presente estudio fue Volt®, de la empresa AJE, ofertada en nuestro país. Su composición por porción (una botella tiene 1.25 porciones) es glucuronolactona 144 mg, cafeína 76.8 mg, taurina 10.8 mg, sodio 200 mg, azúcares 22 g, vitaminas B2, B3, B5, B6, B12 y 88kcal. Se administró 5,49 ml/260 g de BE a cada espécimen al día (24), durante los 30 días de experimentación. Al grupo control se le

administró agua potable durante el mismo periodo de tiempo.

Análisis bioquímico: Antes del inicio de la exposición a la BE, se realizó la medición de GOT basal. Posteriormente, se realizó la medición de GOT a los 10, 20 y 30 días de iniciado el estudio. Cada una de las 4 mediciones, se obtuvo de sangre venosa de la cola, tanto en el grupo experimental como en el grupo control.

Análisis histopatológico:

Después del sacrificio de las ratas, previa anestesia, se obtuvo muestras de tejido de corazón e hígado, las muestras fueron procesadas por microscopía óptica. Las muestras se fijaron en formalina al 10% y se tiñeron con hematoxilina y eosina (25).

Aspectos éticos:

Los animales del estudio fueron manejados de acuerdo a la normativa impuesta por el Instituto Nacional de Salud (INS) para el uso de animales de laboratorio en ensayos clínicos. Se cumplió con la Ley de Protección y Bienestar Animal (Ley N° 30407) objetada en la Constitución Nacional del Perú.

Análisis estadístico: Para el análisis bioquímico, se aplicó la prueba estadística de T student para muestras independientes con un nivel de confianza del 95%. Se determinó que la diferencia en el nivel de GOT entre las ratas del grupo control y grupo experimental, es significativa. Los niveles de GOT, se expresaron como media \pm desviación estándar. Para el análisis histopatológico, se tabularon los datos obtenidos en las fichas correspondientes con la ayuda de un especialista en patología, luego se construyeron tablas de frecuencia de doble entrada. Para determinar si existe diferencia de daño cardiaco frente al daño hepático se empleó la prueba no paramétrica de independencia de criterios utilizando chi-cuadrado con un nivel de significancia de 1% y la prueba exacta de Fisher (P.E.F) con un nivel de significancia del 5%. Luego, se procedió a

realizar el análisis por proporciones, para poder determinar cuál es el tejido más afectado.

RESULTADOS:

Hallazgos bioquímicos: La variación de las concentraciones séricas de la enzima Glutamato-Oxalacetato Transaminasa (GOT), en ambos grupos, a través del tiempo se muestran en la figura 1 y en la tabla 1. Al décimo día después de comenzada la experimentación, se observó un aumento del nivel de GOT en el grupo control y en el grupo experimental, siendo el del grupo experimental significativamente mayor ($P < 0,05$), mediante la

prueba estadística de t student. Al vigésimo día, se observó una disminución del valor de GOT tanto en el grupo control como en el grupo experimental, siendo la disminución en el grupo control, mayor que en el grupo experimental, llegando a un nivel basal y aumentando la diferencia significativa entre los dos valores ($P < 0,01$). Al trigésimo día, se realizó una última medición de GOT en el grupo experimental, encontrándose un aumento altamente significativo, en comparación al grupo control ($p < 0,001$). Al final del estudio, el valor en el grupo control fue menor al basal, mientras que en el grupo experimental fue significativamente mayor al basal.

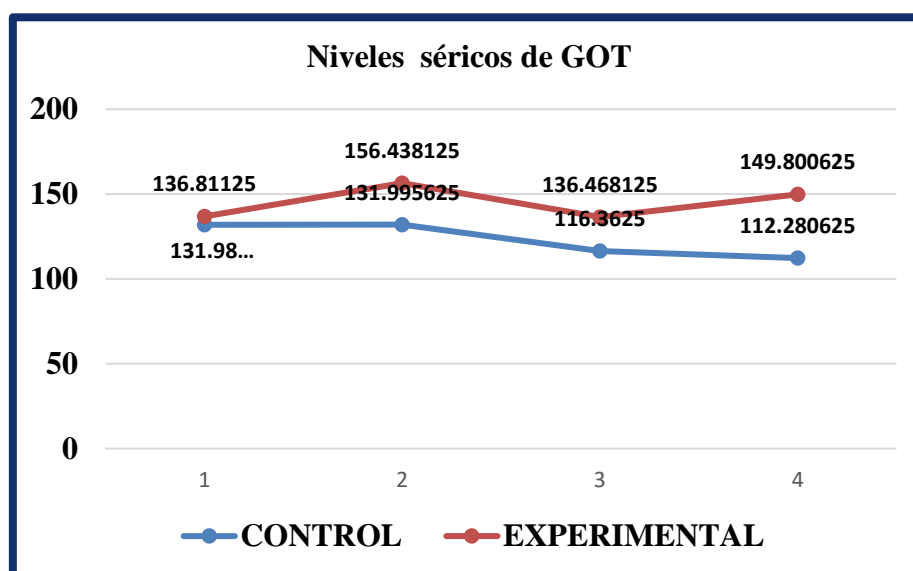


Figura 01. Niveles de Niveles de Transaminasa GOT séricos. En el eje vertical: valor de enzimas en mg/dl. En el eje horizontal: las cuatro mediciones (basal, 10,20 y 30 días).

Tabla 1: Los datos están expresados como media \pm desviación estándar, con un nivel significancia de 0.05.

Grupo	Niveles de transaminasa			
	Basal	Día 10	Día 20	Día 30
Control	131.98625 \pm 14.433	131.995625 \pm 19.424	116.3625 \pm 4.758	112.280625 \pm 7.709
Experimental (BE)	136.81125 \pm 18.796	156.438125 \pm 28.919	136.46813 \pm 24.356	149.800625 \pm 20.608

Hallazgo histopatológico: Los hallazgos en los tejidos cardíaco y hepático se muestran en la figura 2 y 3 respectivamente. El daño ocasionado por la BE en el corazón (tejido cardíaco) y en el hígado (tejido hepático) fue evaluado en una escala de valoración del 1 al 4 (1 es ausencia; 2 es daño leve; 3 es daño moderado y 4 es daño severo); siguiendo 3 patrones histopatológicos: Congestión Vascular, Necrosis y Edema. Las láminas histológicas mostraron la presencia de daño en tejidos cardíaco y hepático de las ratas del grupo experimental. No se encontró ningún tipo de daño en ninguno de los órganos evaluados del grupo control. En el grupo experimental, cada patrón histopatológico fue evaluado por separado: Congestión vascular, el daño en el corazón fue muy significativo en

comparación con el daño hepático ($p < 0,01$) (tabla 2); Necrosis, no se encontró una diferencia significativa estadísticamente ($p = 0.05$), a pesar que cualitativamente, la necrosis fue mayor en el tejido cardíaco (fig.02) y Edema, el tejido cardíaco fue el órgano más afectado, no encontrando edema en el tejido hepático (fig.03).

Tabla 2. Distribución de número de ratas según nivel de congestión vascular en corazón e hígado.

Nivel de Daño	Corazón	Hígado	Total
Leve	4(25%)	13(81.25%)	17
Moderado	12(85%)	3(18.75%)	15
Total	16	16	32

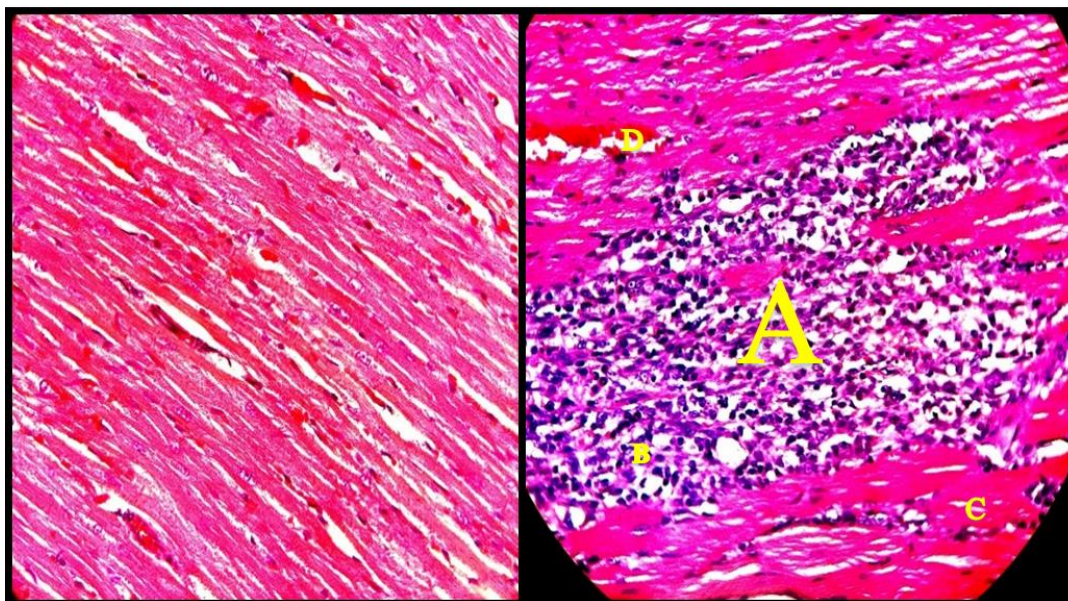


Figura 02. Muestra de tejido cardíaco. A la izquierda muestra de tejido cardíaco del grupo control y a la derecha tejido cardíaco del grupo experimental. Nótese, en ésta última, foco de necrosis (A), presencia de células inflamatorias mononucleares (B), áreas de edema(C) y congestión vascular (D).

C

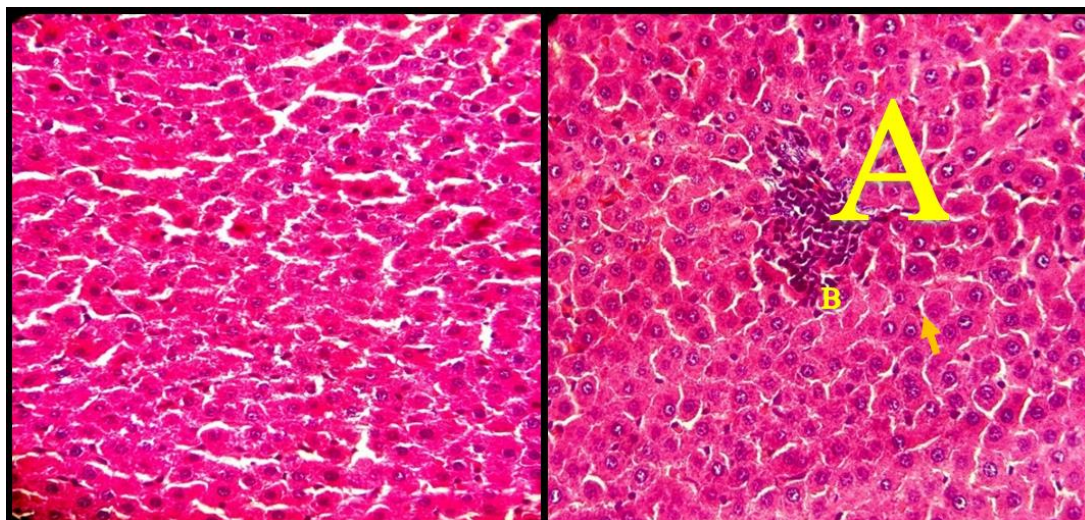


Figura 03: Muestra de tejido hepático. A la izquierda muestra de tejido hepático del grupo control y a la derecha tejido hepático del grupo experimental. Nótese, en ésta última, pequeño foco de necrosis(A), presencia de células inflamatorias mononucleares (B) y áreas de congestión vascular(flecha amarilla).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se encontró que GOT tiene un incremento significativo en el grupo experimental ante la exposición a BE. Los resultados de algunos estudios concuerdan con los nuestros, al señalar que encontraron una ligera elevación de GOT luego de tratar diariamente a ratas albinas con BE disuelto en agua en una concentración de 250 mg/L durante 1 mes (23) y en ratas Sprague Dawley con una dosis de 1,1 y 2,2 mL/100 g diarios durante 12 semanas en dos de sus grupos, hallando incrementos significativos de GOT. Otros autores encontraron algo inusual al trabajar con ratas *Wistar*, a las cuales se les administró 1,5 ml/100g de BE durante un mes; los niveles de GOT aumentaron tanto en su grupo experimental como en el de control (26). Sin embargo, también hay un estudio en el que los resultados fueron contrarios a los obtenidos.

En dicha investigación, se administró 23.1 ml diarios de BE a conejos adultos y hallaron una disminución en los niveles de GOT (21).

El presente estudio sugiere una fuerte correlación entre el consumo diario de BE y los niveles de GOT, siendo este último usado como un marcador de daño tisular, a pesar que el consumo diario en diferentes dosis de BE, no podría afectar de la misma forma a diferentes especímenes.

Estudios histopatológicos similares al presente trabajo en corazón e hígado, se han evaluado en forma aislada o en relación con otros órganos, demostrando la presencia de daño tisular en ambos órganos. Algunos autores experimentaron en ratones macho cepa CD-1 de 8 a 9 semanas de edad. A su grupo experimental le administraron BE por solo 14 días, encontrando congestión vascular y edema en el tejido cardíaco (20). Por lo tanto, dicho estudio sugiere una temprana aparición de daño cardíaco provocado por los componentes de las BE, siendo la congestión vascular y el edema los primeros signos en aparecer; hallazgos coincidentes con nuestros resultados, los cuales se mantuvieron hasta el trigésimo día. Por otro lado, otros autores realizaron un

estudio en ratas *Wistar* albinas de 10 semanas de edad a las cuales se les administró 1,5 ml/100 g de distintas marcas de BE por 4 semanas, encontrando en el tejido hepático: congestión vascular en uno de los tres grupos y necrosis en dos de los grupos(10). Este estudio evidencia un daño tisular hepático un poco más tardío, siendo la congestión vascular y necrosis los principales signos encontrados hasta el día 28 de la exposición a las BE; lo que coincide con los resultados obtenidos. Además, cabe resaltar que estos estudios mostraron una dosis similar al presente trabajo, teniendo en cuenta la variedad y peso de estos. La única diferencia significativa fue el tiempo de exposición a la BE. Por lo expuesto, podríamos inferir que, el corazón mostró un mayor y temprano daño tisular en comparación con el hígado, lo que sugiere que el corazón presentaría una mayor vulnerabilidad al daño tisular provocado por las BE y que el hígado presenta algún factor endógeno o exógeno que lo protegería parcialmente del daño tisular, quizá, mediada por la presencia de taurina, mediante la disminución del estrés oxidativo (27). Cabe resaltar que los grupos experimentales fueron relativamente pequeños. Además, la duración de dicho estudio podría prolongarse, buscando comparar diferentes tipos de BE e identificando el o los componentes dosis dependientes que reafirmen o contrasten nuestros hallazgos.

Finalmente, se demostró la presencia de daño tisular en corazón y en hígado posterior a la administración de 5,49 ml /260g de BE en especímenes *Rattus norvegicus* cepa Holtzman adultas durante 30 días, encontrando un mayor daño en el tejido cardíaco en comparación con el tejido hepático, según los patrones histopatológicos de daño tisular analizados. Dentro de los tres patrones histopatológicos, el tejido cardíaco presentó mayor congestión vascular y edema en comparación con el tejido hepático. La necrosis estuvo presente en ambos tejidos; sin embargo, no presentó una diferencia estadística a pesar de la diferencia cualitativa manifestada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Higgins JP, Babu K, Deuster PA, Shearer J. Energy Drinks: A Contemporary Issues Paper. *Curr Sports Med Rep* [Internet]. 2018 [consultado 06 de Abril 2019]; 17(2): 65-72. Disponible en: https://journals.lww.com/acsmcsmr/fulltext/2018/02000/Energy_Drinks_A_Contemporary_Issues_Paper.9.aspx?fbclid=IwAR0IC7MbCzIG7EIXUj-KTCINI7f50A_H-6x58RIhTUoNzSvY8tb_jLsiQw
- Gadh I. Al-Bashera, Hanan Aljabala, Rafa S. Almeera, Ahmed A. Allamb, Ayman M. Mahmoudb. Perinatal exposure to energy drink induces oxidative damage in the liver, kidney and brain, and behavioral alterations in mice offspring. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 102 (2018) 798–811.
- Al-Shaar L, Vercammen K, Lu C, Richardson S, Tamez M, Mattei J. Health Effects and Public Health Concerns of Energy Drink Consumption in the United States: A Mini-Review. *Front Public Health* [Internet]. 2017 [Citado 06 Abril 2019]; 5:225.
- Sánchez J, Romero C, Arroyave C, García A, Giraldo F, Sánchez L. Bebidas energizantes: efectos benéficos y perjudiciales para la salud. *Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.* 2015; 17(1): 79-91.
- Munteanu C, Rosioru C, Tarba C, Lang C. Long-term consumption of energy drinks induces biochemical and ultrastructural alterations in the heart muscle. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2018; 19: 326-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6280269/?fbclid=IwAR11ysRgFfOtQ2JJlpwqohQ2MCWsGjHwRe7n3IQ5yMX8amsaVqbhllR96Z4>
- Grasser EK, Miles-Chan JL, Charrière N, Loonam CR, Dulloo AG, Montani J-P. Energy Drinks and Their Impact on the Cardiovascular System: Potential Mechanisms. *Adv Nutr.* 2016;7(5):950–60.
- Basrai M, Schweinin A, Menzel J, Mielke H, Weikert C, Dusemund B, et al. Energy drinks induce acute cardiovascular and metabolic changes pointing to potential risks for young adults: A randomized controlled trial. *J Nutr.* 2019;149(3):441–50.
- Miles-Chan JL, Charrière N, Grasser EK, Montani JP, Dulloo AG. The blood pressure-elevating effect of red bull energy drink is mimicked by caffeine but through different hemodynamic pathways. *Physiol Rep.* 2015;3(2):1–9.
- Tavares C, Kimiko R. Cafeína para el Tratamiento del Dolor. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2012; 62(3): 387-401. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n3/es_v62n3a11.pdf
- Moratalla R. Neurobiología de las metilxantinas. *Instituto Cajal.* 2008; 10(3): 201-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575097308763682>
- Tagliafico D. El Aparato Circulatorio en relación al Consumo de Cafeína. *Universidad Abierta Interamericana. Rosario – Argentina. Octubre de 2008.* Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos-pdf/aparato-circulatorio-relacion-consumo-cafeina/aparato-circulatorio-relacion-consumo->

- [cafeina.pdf?fbclid=IwAR1TRuHdOcw1JyUAixHHg5KWkLnK4VrRjP6q9PsCdS2hHnp0n6hLIXnuFvA](#)
12. Martínez R. Avances en el metabolismo del nitrógeno. Editorial Club Universitario. 2015.
 13. De Sanctis V, Soliman N, Soliman At, Elsedfy H, Di Maio S, El Kholy M et al. El consumo de energía de cafeína entre los adolescentes y las posibles consecuencias para la salud asociadas a su uso: un peligro de salud pública. *Acta Biomed* [Internet]. 2017 [citado 06 Abril 2019]; 88 (2): 222-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28845841>
 14. Dunatchik A, Ito M, Dujovne C. A systematic review on evidence of the effectiveness and safety of a wax-matrix niacin formulation. *J Clin Lipidol*. 2012;6(2):121-31.
 15. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013; 34(17):1279-91.
 16. Piper JA. Descripción general de las formulaciones de niacina: Las diferencias en la farmacocinética, eficacia y seguridad. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 60 (suppl): S9-S14.
 17. Russman S, Kullak-Ublick G, y Grattagliano I. Conceptos actuales de los mecanismos en la hepatotoxicidad inducida por fármacos. *Curr Med Chem*. 2009; 6(23):3041-53.
 18. Mansy w, alogaiel DM, hanafi m, zakaria e. Efectos del consumo crónico de bebidas energéticas en hígado y riñón de ratas experimentales. *Trop J pharm res* [Internet]. 2017 [citado 06 Abril 2019]; 16 (12): 2849-56.
 19. Harb J, Taylor Z, Khullar V, Sattari M. Rare cause of acute hepatitis: a common energy drink. *BMJ Case Reports*. 2016;:bcr2016216612.
 20. Bárcenas-García J, Pérez-Ruiz M, González-Vadillo L, Jaime-Cruz R, Salazar-Posos J, Lazzarini R. Evaluación de las remodelaciones cardíacas por consumo crónico de una bebida energizante un modelo murino. *Revista de toxicología en línea*. 2017. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322265137_Evaluacion_de_las_remodelaciones_cardiacas_por_consumo_cronico_de_una_bebida_energizante_en_un_modelo_murino
 21. Oluwakemi Iyaniwura T, Ayoade Abdulfatai A. Toxicodynamic Effects of "Red Bull" Energy Drink in A Randomised Controlled Study on Local Strains of Adult Rabbits. *J Biol Life Sci* [Internet]. 2018 [Consultado 06 de Abril 2019]; 9(1):46-64. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/323127864_Toxicodynamic_Effects_of_'Red_Bull'_Energy_Drink_in_A_Randomised_Controlled_Study_on_Local_Strains_of_Adult_Rabbits
 22. Rengin Reis, Mohammad Charehsaz, Hande Sipahi, Asiye Isin Doğan Ekici, Çağlar Macit, Hatice Akkaya, and Ahmet Aydın. Energy Drink Induced Lipid Peroxidation and Oxidative Damage in Rat Liver and Brain When Used Alone or Combined with Alcohol. *Institute of Food Technologists*. 2017
 23. Nieradko-Iwanicka B, pietraszek d, pośnik k. El consumo prolongado de bebidas energéticas no afecta a los procesos de memoria, y aumenta la actividad de las transaminasas, y la concentración de colesterol - resultados del estudio de modelos animales. *Fam med prim cuidado rev* [Internet]. 2016 [citado 06 Abril 2019]; 18 (3): 313-16.
 24. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*. 2016; 7(2):27-31.
 25. Ross MH, Pawlina W. *Histología. Texto y Atlas. Correlación con biología molecular y celular*. 7ª ed. Barcelona:Wolters Kluwer; 2015.
 26. Munteanu C, Rosioru C, Tarba C, Lang C. Long-term consumption of energy drinks induces biochemical and ultrastructural alterations in the heart muscle. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2018 [citado 2019 Jul 02]; 19: 326–33.
 27. Li S, Hong M, Tan H-Y, Wang N, Feng Y. Insights into the Role and Interdependence of Oxidative Stress and Inflammation in Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016 [citado 2019 Jul 02]; 2016:1–21.

Citar como: García-Villacorta JS, Eustaquio-Cosme JP, Esparza-Varas AL et al. Daño cardiaco frente a hepático por consumo de bebidas energizantes en ratas cepa Holtzman. *Rev méd Trujillo* 2019;14(3):127-34