

EFFECTO DEL INFUSO DE *Petroselinum sativum* SOBRE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA INDUCIDA EN *Rattus norvegicus* var. *albinus***Effect of *Petroselinum sativum* infusion on liver failure induced in *Rattus norvegicus* var. *albinus***

Ana María Guevara-Vásquez^{1*}, Carmen Marín Tello¹, Elena Mantilla Rodríguez², Roberto Ybáñez Julca²

Recibido: 23 de abril del 2014; Aceptado: 30 de junio del 2014

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del infuso de *Petroselinum sativum* (perejil) en un modelo animal de insuficiencia hepática inducida por paracetamol en ratas albinas. Se utilizaron 40 especímenes de *Rattus norvegicus* var. *albinus* los cuales fueron distribuidos al azar en 05 grupos, de 08 animales cada uno: Grupo blanco, grupo control, grupo Experimental I (150 mg/kg p.c de perejil después de la inducción de daño hepático), grupo patrón (100 mg/kg p.c. de silimarina después de la inducción) y grupo Experimental II o preventivo (perejil antes de la inducción). Primero se determinaron valores basales de transaminasa GPT, luego se administró paracetamol (1g/kg p.c/día) vía oral durante 3 días a los grupos, control, experimental I y patrón, luego se realizaron controles de GPT al final de 10 días de estudio; al grupo Experimental II se le administró primero el infuso 10% de perejil (150 mg/kg p.c) luego se administró paracetamol y se controlaron los niveles sanguíneos de GPT. También se realizó el estudio histopatológico a los hígados de todos los grupos de trabajo, analizándose parámetros macro y microscópicos. Se encontró que la toxicidad hepática producida por paracetamol fue más evidente en el grupo control al aumentar significativamente los niveles de GPT y producir mayor alteración de la arquitectura celular de los hepatocitos de las ratas albinas. El infuso del perejil disminuyó de manera significativa los niveles plasmáticos de la transaminasa GPT en comparación a los grupos control y patrón ($p < 0,01$), produciéndose menor daño en los hepatocitos. Se concluye que el infuso de *Petroselinum sativum* presenta efecto protector hepático frente a la insuficiencia hepática inducida con paracetamol.

Palabras clave: *Petroselinum sativum*, insuficiencia hepática, paracetamol, transaminasa.

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the effect of *Petroselinum sativum*'s infusion (parsley) in an animal model of acetaminophen-induced liver failure in albino rats. We used 40 specimens of *Rattus norvegicus* var. *albinus* which were distributed randomly in 05 groups, with 08 animals each one: white group, control group, experimental I group (150 mg/kg bw of *P. sativum* after induction of liver failure), standard group (100 mg/kg bw of silymarin after induction) and Prophylaxis group (parsley before induction). The baseline transaminase GPT was determined at first, then paracetamol (1g/kg bw/day) was orally administered for 3 days

¹ Docente de la Cátedra de Fisiopatología. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo – Perú.

² Docente de la Cátedra de Farmacología. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo – Perú.

*Autor para correspondencia: aguevara@unitru.edu.pe

to control, experimental and standard groups and GPT were monitored at the end of 10 days of study; the prophylaxis group was given first of parsley's infusion (150 mg/kg bw) orally and after that, paracetamol was administered. We also performed a liver histopathological study of all groups, and macro and microscopic parameters were analyzed. We found that paracetamol-related liver toxicity was more evident in the control group significantly increased the levels of GPT ($p < 0.01$) and cause greater disruption of cellular architecture of the hepatocytes of albino rats. The infusion of *P. sativum* significantly decreased plasma levels of GPT transaminase compared to control and pattern groups ($p < 0.05$), causing minor damage to hepatocytes. We conclude that the infusion of *Petroselinum sativum* (parsley) has liver protective effect against paracetamol-induced liver failure.

Key words: *Petroselinum. sativum*, liver failure, paracetamol, transaminase.

INTRODUCCIÓN

Los hepatocitos desempeñan numerosas y vitales funciones para mantener la homeostasia y la salud, estas funciones son la síntesis de muchas de las proteínas séricas, la producción de bilis y sus transportadores, la regulación de los nutrimentos y el metabolismo y conjugación de los compuestos lipófilos (bilirrubina, cationes, fármacos) para excretarlos por la bilis o la orina^{1,2}.

Aunque existen muchas causas de enfermedad hepática, se presentan agrupadas sólo en unos cuantos patrones, que por lo común se clasifican como hepatocelulares, colestáticos (obstructivos) o mixtos.)³⁻⁵.

La Insuficiencia hepática (IH) es un síndrome que se produce cuando de manera brusca y severa se afecta la función hepática, que se manifiesta sobre todo por alteraciones en los mecanismos de la coagulación y alteración de las enzimas marcadoras hepáticas, las transaminasas^{6,7}.

En el Perú, las enfermedades del hígado fueron una de las cinco primeras causa de muerte en el 2003 según el MINSA, y en La Libertad fueron la octava causa de muerte en el 2006, con un 4.2% del total de las causas de mortalidad⁸.

El tratamiento farmacológico de las enfermedades del hígado, es a base de moléculas que han demostrado beneficios normalizando las aminotransferasas y mejorando la histología hepática⁹.

La toxicidad hepática por paracetamol es una importante causa de insuficiencia hepática aguda y de trasplante hepático en ciertos lugares del mundo.¹⁰ En condiciones normales el paracetamol es glucuronizado y sulfatado en un 90% en el hígado y luego eliminado por vía urinaria. Del 10% restante, la mitad es excretada directamente por los riñones y la otra mitad es metabolizada por el citocromo P450. Las subfamilias CYP2E1, 1A1 y 3A4 de este citocromo transforman al paracetamol en N-acetil-pbenzoquinonemina (NAPQI), un metabolito intermedio altamente reactivo y electrofílico.^{11,12} Cuando hay una sobredosis de paracetamol, las otras vías se saturan y una proporción mayor del medicamento va a la vía del citocromo. Cuando las reservas de glutatión se depletan en un 70%, NAPQI comienza a acumularse produciendo daño hepatocelular.^{12,13}

En los últimos años se viene dando mucha importancia al uso de productos naturales en el tratamiento de muchas enfermedades, entre ellas las hepáticas, utilizándose: *Taraxacum officinale weber* "diente de león", *Silybum marianum* "cardo mariano", *Fumaria officinalis L.* "fumaria", *Peaumus boldus Mol.* "boldo", entre otras plantas¹⁴.

Petroselinum sativum es una planta herbácea, perteneciente a la familia de las Umbelíferas, caracterizada por presentar una altura de 20-90 cm; raíz carnosa y bien desarrollada; el perejil es una umbelífera bianual que contiene apiína y flavonoides, compuestos que le confieren acción diurética y antioxidante; aceite esencial rico en apiol y

miristicina, que le otorga propiedades emenagogas (estimula la menstruación) y vasodilatadoras. Contiene vitaminas A, C y E, fósforo, hierro, calcio y azufre.¹⁵

Teniendo en cuenta que las enfermedades hepáticas en el Perú tienen una alta prevalencia, y siendo una de las cinco primeras causas de muerte en nuestro país, además que el costo del tratamiento para estas enfermedades es muy alto en algunos casos y con efectos secundarios o colaterales, es que surge el interés en el estudio de *P. sativum* a modo de contribuir con una alternativa más segura, económica y al alcance de la población. Por lo que motivó a investigar: ¿Qué efecto tiene el infuso de *Petroselinum sativum* en la insuficiencia hepática inducida en *Rattus norvegicus* var. *albinus*?

El infuso de *Petroselinum sativum* disminuye los niveles alterados de transaminasas en *Rattus norvegicus* var. *albinus* hacia la normalidad y recupera la arquitectura celular alterada de los hepatocitos.

OBJETIVOS

General:

Determinar el efecto del infuso de *Petroselinum sativum* sobre la insuficiencia hepática inducida en *Rattus norvegicus* var. *albinus*.

Específicos:

- Determinar los niveles de transaminasa GPT en los grupos de estudio
- Realizar el estudio histopatológico de los hígados de *Rattus norvegicus* var. *albinus* de todos los grupos de trabajo.
- Comparar la magnitud del efecto de *P. sativum* sobre la insuficiencia hepática inducida en *Rattus norvegicus* var. *albinus* con respecto a los grupos control y patrón.

MATERIAL Y MÉTODO

Material Biológico:

Material Botánico:

5 Kg de *Petroselinum sativum* (perejil) recolectados de la Provincia de Virú- La Libertad.

Animales de Experimentación:

Se emplearon 40 ejemplares de la especie *Rattus norvegicus* var. *albinus*, aparentemente sanos, machos, de 3 a 4 meses de edad, con peso entre 160 a 210 g, procedentes del Bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, las cuales se mantuvieron con ciclos de luz/ oscuridad de 12/12 horas y temperatura ambiental entre 18 y 21°C, y con agua y alimento estándar *ad libitum*.

Material y Equipo de Laboratorio:

Material de Vidrio:

Los de uso común en el Laboratorio.

Equipos:

Balanza común de dos brazos Ohaus GA-200, Baño María Precistern S-140, Centrífuga para tubos Power Spin Mx Centrifuge - Unico[®], Centrífuga para micro hematocrito Hettich Zentrifugen, Microscopio óptico Olympus, Espectrofotómetro Genesys 20 - Thermo Spectronic, Refrigerador Samsung, Reloj cronómetro Casio.

Reactivos:

Agua destilada, Set para determinar Glutámico pirúvico transaminasa, (GPT) La. Wiener, Paracetamol tabletas de 500 mg Lab. Medco, Silimarina tab. 100 mg Lab. Naturen.

Método:

Recolección y Clasificación botánica de la especie vegetal:

Se utilizaron hojas frescas de *Petroselinum sativum* "Perejil" procedentes de la Provincia de Virú, La Libertad. La recolección de la especie se realizó por el método convencional o clásico de herborización, seleccionando el material en el campo y verificando que esté en buenas condiciones. La especie fue identificada en el *Herbarium Truxillensis* (HUT) de la Universidad Nacional de Trujillo.

Preparación del Infuso al 10% de las hojas de *Petroselinum sativum*:

Las hojas de *Petroselinum sativum* fueron lavadas, desinfectadas luego secadas a temperatura ambiente hasta peso constante,

posteriormente fueron cortadas hasta tamaño uniforme, luego se las colocó en un vaso de precipitación y se adicionaron 100 ml. de agua recientemente hervida y se dejó por 10 minutos. Finalmente se filtró la solución y quedó lista para los estudios requeridos¹⁷.

- **Calculo del extracto seco y porcentaje de rendimiento:** En 3 vasos de precipitación de 50 ml. previamente tarados se colocaron 5ml. del infuso en cada uno de ellos, luego se llevó a estufa a 38°C hasta desecación y alcance peso constante, se dejó enfriar a T° ambiente y se pesaron cada uno de los vasos, se calculó el promedio de los pesos obtenidos de los 5ml. y luego se calculó para 100 ml. de la solución a fin de hallar el porcentaje de rendimiento.¹²

Determinaciones de los niveles séricos de GPT:

A los animales de experimentación, previamente en ayuno de 12 horas, se les tomó una primera muestra de sangre y se determinaron los niveles séricos basales de GPT.¹⁸

- **Toma de Muestra:** Se realizó un corte de 1 mm. de la parte terminal de la cola de la rata albina y se recogió la sangre en un capilar heparinizado. Se centrifugó a 3500 r.p.m en centrífuga para microhematocrito por 10 minutos, obteniéndose así el plasma para ser analizada la actividad de la GPT (Glutámico Pirúvico Transaminasa) en suero mediante el método colorimétrico^{18,19}.

Inducción de la Toxicidad Hepática:

Los animales fueron mantenidos en ayunas por 12 horas, con agua *ad libitum*, previa a la administración de paracetamol, el cual fue previamente diluido de la siguiente manera: Se pesaron 5 g de paracetamol (trituyendo 10 tabletas de paracetamol de 500 mg.) y se diluyeron en 60 ml de agua destilada, obteniéndose una solución de 83,3 mg/ 2ml, que constituyó una dilución relativamente fluida y en cantidad adecuada para la capacidad gástrica de las ratas con las

que se trabajó; la cual se le administró a cada rata por vía orogástrica a razón de 1g/Kg de peso corporal, administrada una vez al día durante 3 días^{11,12}. Posteriormente las ratas tuvieron libre acceso al alimento y al agua.

Diseño Experimental:

Se procedió a distribuir al azar al total de los animales de experimentación en cinco grupos (blanco, control, experimental, patrón y profilaxis) conformados por 08 especímenes cada uno.

- **Grupo Blanco:** Constituido por ocho especímenes seleccionados al azar fueron alimentados sólo con dieta estándar y agua *ad libitum*. Recibieron 1 ml de agua hervida vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- **Grupo Control:** Constituido por ocho especímenes seleccionados al azar, a los cuales se les indujo la insuficiencia hepática aguda utilizando paracetamol tal como se describe en el método. Recibieron 1 ml de agua hervida vía oral cada 12 horas durante diez días.
- **Grupo Experimental I :** Constituido por ocho especímenes, a los cuales se les indujo insuficiencia hepática aguda con paracetamol, y luego se les administró vía oral una dosis de 150 mg/kg. p.c del infuso de *P. sativum* cada 12 horas durante diez días.
- **Grupo Experimental II o Profilaxis:** Constituido por ocho especímenes, a los cuales se les administró el infuso de *P. sativum* (150 mg/kg. p.c). durante 5 días previos a la inducción de insuficiencia hepática aguda con paracetamol, y luego se siguió administrando el infuso durante los tres días de la inducción de la insuficiencia hepática, una hora antes de la administración de paracetamol, luego se administró el infuso durante 2 días más completando los 10 días del estudio.
- **Grupo Patrón:** Constituido por ocho especímenes, a los cuales se les indujo insuficiencia hepática aguda con paracetamol y se les administró

Silimarina en dosis de 100 mg/kg p.c al día²⁰, por vía oral cada 12 horas durante diez días.

En todos los casos, la administración por vía oral fue realizada a través de una sonda gástrica adaptada para tal propósito, y las ratas albinas fueron alimentadas con dieta estándar y agua *ad libitum*.

• **Determinación de transaminasas:** Al final de los diez días del experimento se realizaron los exámenes de transaminasa GPT mediante el Método enzimático con 2,4 dinitrofenilhidrazina, luego se sacrificaron a los animales de todos los grupos y se les extrajo el hígado para el estudio histopatológico respectivo.¹⁹

• **Estudio histopatológico del hígado:**

Una vez sacrificados los animales de experimentación se les efectuó una laparotomía para extraer el hígado, se lavó cuidadosamente utilizando una solución salina fisiológica muy fría. Para el estudio macroscópico se consideraron los siguientes parámetros: integridad de la anatomía hepática, coloración y textura. Luego los hígados fueron fijados en solución de formol al 10% por un día; se realizaron los cortes más adecuados del hígado y se le tiñó con hematoxilina / eosina para el estudio microscópico, donde se consideraron los siguientes parámetros histopatológicos: Congestión hepática aguda, infiltración hidrópica o vacuolar, esteatosis hepática, diferenciación celular. Anotándose con cruces según grado de afectación: leve, moderado o agudo.

Análisis Estadístico de los Datos:

Para el procesamiento estadístico se utilizó la Prueba de ANOVA, utilizando el SSPS v. 15, se estimaron el promedio y la desviación estándar para el estudio de los niveles plasmáticos de transaminasa GPT en los diversos grupos de estudio. Los resultados se consideraron significativos cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Tabla 1. Promedio de las concentraciones de transaminasa GPT (U/L) en *Rattus norvegicus var. albinus* de los grupos blanco, control, experimental, patrón y profilaxis basales y luego de 10 días de tratamiento respectivo en cada grupo

GRUPOS	VALORES DE GPT (U/L)		
	BASAL	Post-Inducción (a los 3 días)	A LOS DIEZ DÍAS
Blanco (n=8)	25.58±7.6	-	25.14±15.1
Control (n=8)	24.71±5.3	56.12±9.5	59.68±10.2
Experimental I (n=8)	24.78±4.9	57.46±9.32	41.05±8.4 *
Patrón (n=8)	25.89±3.1	58.38±8.1	46.77±12.3*
Experimental II ó preventivo (n=8)	26.32±7.8	35.88±6.7	36.31±5.9 **

Dónde: n: número de especímenes en estudio
 Los valores corresponden al promedio ± la desviación estándar de 8 determinaciones
 **: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$

Tabla 2. Evaluación microscópica de los hígados de *Rattus norvegicus var. albinus* de los grupos blanco, control, experimental I, experimental II o preventivo y patrón, según parámetros histopatológicos y grado de afectación

Parámetros Microscópicos	Grupos de trabajo				Experimental II o preventivo
	Blanco	Control	Experimental I	Patrón	
Congestión hepática aguda	-	+++	-	+	+
Infiltración vacuolar	-	+++	+	+	+
Esteatosis hepática	-	+++	-	-	-

Donde: (-): negativo, (+): Leve, (++) : Moderado (+++): Severo

Evaluación de cortes histológicos de hígado de *Rattus norvegicus var. albinus*

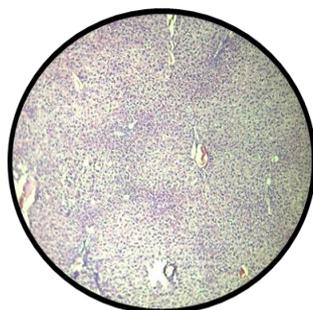


Fig. 1. Corte histológico del hígado de *Rattus norvegicus var. albinus* del grupo blanco, presenta leve congestión sinusoidal. Tinción Hematoxilina-Eosina. (40X).

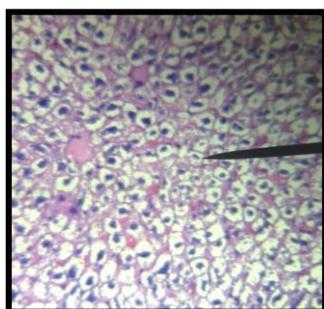


Fig. 2. Se observa binucleación de los hepatocitos, distorsión de la arquitectura y congestión hidrópica multifocal del hígado de *Rattus norvegicus var. albinus* del grupo control. Tinción Hematoxilina-Eosina. (100X)

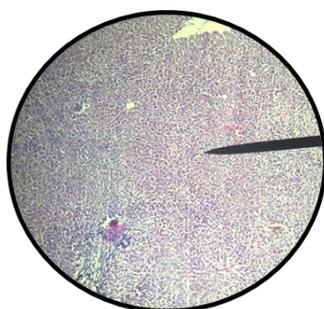


Fig. 3: Se observa muy leve degeneración vacuolar y congestión sinusoidal leve en hígado de *Rattus norvegicus var. albinus* del grupo que recibió *Petroselinum sativum* (perejil) luego de la inducción de toxicidad

hepática (grupo Experimental I). Tinción Hematoxilina-Eosina. (40X).

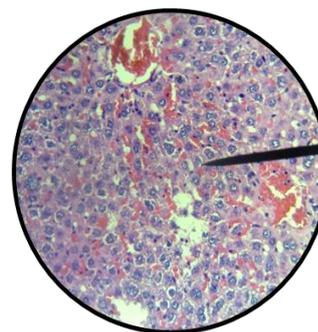


Fig. 4: Corte histológico de hígado de rata albina del grupo patrón (silimarina) que muestra leve congestión sinusoidal, no se observa degeneración hidrópica. Tinción Hematoxilina-Eosina. (100X).

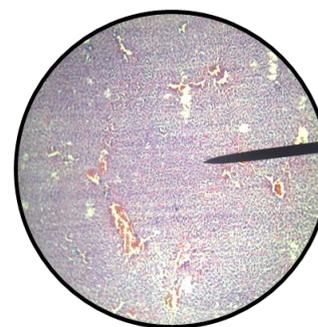


Fig. 5: Se observa leve congestión sinusoidal y degeneración vacuolar muy leve en hígado de *Rattus norvegicus var. albinus* que recibió *P.sativum* “perejil” antes administrar paracetamol (grupo Experimental II o Preventivo). Tinción Hematoxilina-Eosina. (40X)

DISCUSIÓN

La toxicidad hepática por paracetamol es una importante causa de insuficiencia hepática aguda y de trasplante hepático en ciertos lugares del mundo². Actualmente, los tratamientos en las enfermedades hepáticas tienen como alternativa otras posibilidades como los productos naturales a base de plantas medicinales, entre ellas *Petroselinum sativum* (perejil) se ha utilizado como digestivo y para el tratamiento de enfermedades hepáticas debido a sus componentes activos, los metabolitos secundarios entre los cuales se encuentran los

flavonoides, a los que se les atribuye actividad antioxidante¹².

En nuestro estudio, la toxicidad hepática inducida por paracetamol se evidencia en las alteraciones de marcadores hepáticos como son las transaminasas, específicamente la GPT que se produce especialmente en el hígado, además de otros tejidos como el cardíaco, el muscular, renal, óseo, etc. Estas alteraciones se evidencian como el aumento estadísticamente significativo de GPT en el grupo control (Tabla 1), cuyo valor casi se triplica a los diez días de la administración de paracetamol con respecto a su valor basal ($p < 0,01$). Este aumento de GPT tan evidente se debería a la formación de un metabolito tóxico, el N-acetil imidoquinona. Existen estudios que demuestran que el paracetamol se metaboliza a nivel hepático por varias vías, conduciendo una de ellas a la reacción de conjugación con el ácido glucurónido, mientras que la segunda vía se conjuga con el sulfato, reacciones que tornan inocuo al paracetamol. En cambio, existe otra reacción que lo conduce a la formación de N-acetil imidoquinona, compuesto que tiene la propiedad de realizar un ataque nucleofílico a diversos componentes celulares. Los compuestos dadores de grupos sulfhidrilo, como el glutatión, ejercen un eficiente efecto protector hepático, por cuyo motivo la administración de N-acetil cisteína por vía endovenosa permite evitar el efecto nocivo que ejercen los radicales libres generados por los metabolitos del paracetamol^{7,13}.

En tal sentido, la administración de sustancias con propiedades antioxidantes podría evitar o disminuir el efecto tóxico de la mencionada droga. El daño a nivel hepático puede ser evaluado de diversas formas; una de ellas lo constituye la medición de la actividad sérica de enzimas como GPT, cuya elevación en el plasma pondría en evidencia el daño celular que causa el paracetamol¹¹.

Los productos naturales actualmente son motivo de estudios en las enfermedades hepáticas tal como las realizadas con *Portulaca oleracea*, también con algunas especies del género *Hypericum*, así como con los productos de la cera de la caña de azúcar,

en las cuales se reportan efectos hepatoprotectores de estos vegetales en modelos animales de hepatotoxicidad.²¹⁻²³ En nuestro estudio se evidencia el efecto hepatoprotector de *P. sativum* ya que en la Tabla 1 se observa que la administración de perejil al grupo Experimental I luego de inducción de toxicidad hepática, así como al grupo Experimental II o profilaxis (prevención) con perejil antes de iniciar la inducción, tiene un efecto benéfico para la protección hepática ya que los aumentos de GPT son mucho menores que en el grupo control, siendo muy estadísticamente significativo ($p < 0,01$); se evidencia también la acción hepatoprotectora de la silimarina ($p < 0,05$), aunque la protección hepática en el grupo experimental fue mejor.

En el estudio macroscópico se observó una ligera palidez en los hígados de ratas albinas del grupo control (sólo con paracetamol). En el estudio microscópico se observa el daño hepático producido por el paracetamol en el grupo control, evidenciándose como severa congestión hepática, infiltración hidrópica y esteatosis hepática (Tabla 2), en esta tabla también se observa leve infiltración vacuolar en los hígados del grupo Experimental I y leve congestión hepática más infiltración vacuolar en el grupo patrón y el de preventivo o Experimental II. Asimismo se observa binucleación de los hepatocitos, distorsión de la arquitectura y congestión hidrópica multifocal del hígado de *Rattus norvegicus var. albinus* del grupo control (Figura 2), también se observa la menor afectación del hígado del grupo experimental I así como la del grupo patrón y del grupo de preventivo, siendo más evidente el efecto hepatoprotector en el grupo experimental I al presentar muy leve degeneración vacuolar y congestión sinusoidal leve (Figura 3). En el grupo que recibió silimarina (fármaco patrón) que muestra leve congestión sinusoidal, no se observa degeneración hidrópica (Fig.4) y en el grupo que recibió *P. sativum* (perejil) antes de la inducción (Experimental II o Preventivo) se observa leve congestión sinusoidal y degeneración vacuolar muy leve (Fig.5), observándose entonces poca

afectación hepática atribuyéndose este efecto a los fitoconstituyentes presentes en el extracto acuoso de *Petroselinum sativum* “perejil” que estarían actuando como antioxidantes ya que como se ha visto, la administración de paracetamol ejerce un efecto dañino a nivel hepático mediante la formación de radicales libres los cuales tienen la propiedad de oxidar a los lípidos de las membranas plasmáticas y como consecuencia de ello se forman sustancias, como el malondialdehído, un marcador de oxidación lipídica^{11,12}.

A la luz de los resultados, en el presente estudio de investigación, se evidencia que *P. sativum* (perejil) ejerce efecto hepatoprotector en ratas albinas con insuficiencia hepática inducida mediante la acción tóxica del paracetamol; esta acción protectora hepática es evidenciada a través de los niveles disminuídos de GPT y la menor afectación de la arquitectura celular de los hepatocitos, tanto a nivel macro como microscópico.

CONCLUSIONES

1. El infuso de *Petroselinum sativum* (perejil) tiene efecto hepatoprotector tanto en el grupo Experimental I como en el grupo Experimental II o Profilaxis, al disminuir los niveles plasmáticos de la transaminasa GPT en *Rattus norvegicus var. albinus* de manera significativa en comparación con grupo control.
2. El infuso de *P. sativum* presenta mayor efecto hepatoprotector en el grupo Experimental II (profilaxis) en comparación con el grupo patrón y también con respecto al grupo Experimental I.
3. El infuso de *P. sativum* protege la arquitectura celular de los hepatocitos de *Rattus norvegicus var. albinus*.

Conflicto de interés

No existen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cauli O, Rodrigo R, Boix J, Piedrafita B, Agusti A, Felipo V. Acute liver failure-induced death of rats is delayed or prevented by blocking NMDA receptors in brain. *American journal of Physiology*. 2008, Vol.295,N°3: G503-G511. Fecha de acceso: 15 de Julio del 2012. Disponible en: <http://ajpgi.physiology.org/search/liver%252Bfailure?facet.htm>
2. Ghany M., Hoofnagle J. Estudio del paciente con enfermedad hepática. En: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo y Jameson editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 17ta ed. México: McGraw-Hill; 2009. p. 1918
3. Dienstag L. Hepatitis vírica aguda. En: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo y Jameson editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 17ta ed. México: McGraw-Hill; 2009. p. 1932
4. Bacon B. Cirrosis y sus complicaciones. En: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo y Jameson editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 17ta ed. México: McGraw-Hill; 2009. p. 1971
5. Medline Plus [sede Web]*.EE.UU.: Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. 1990 [acceso el 13 de julio del 2012]. Carcinoma hepatocelular. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000280.htm>
6. Infante M. Insuficiencia hepática aguda. *Rev Cubana Med Milit* 2001;30 (Supl.):63-70. Fecha de acceso: 20 de Agosto del 2012. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-572001000500011&script=sci_arttext
7. Keeffe E. Insuficiencia hepática aguda. *Rev Gastroenterol Mex*. Vol.70 .N° 1, 2005.
8. MINSA- Lima: Ministerio de Salud 2013; acceso el 12 de junio del 2012] Principales causas de mortalidad por sexo departamento de La Libertad- año 2006. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/Mortalidad/Macros.asp?13>
9. Pérez C. Plantas y hierbas para el hígado graso. *Natura alternativa*. Argentina: 2009. Fecha de acceso: 15 de julio del 2012. Disponible

- en:<http://www.naturalalternativa.net/plantas-y-hierbas-para-el-higado-graso/>
10. Lagomarsino A. Liver regeneration in nonalcoholic fatty liver disease. *Medwave* 2012. Fecha de acceso: 12 de agosto del 2012]. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/5559>
 11. Miranda E. Efecto de la *Uncaria tomentosa* en la hepatotoxicidad aguda inducida por acetaminofén en ratas albinas .Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Medicina 2000.Perú. pp. 22-24
 12. Troncoso L. Efecto antioxidante del *Petroselinum sativum* (perejil) en ratas, con intoxicación hepática inducida por paracetamol. [Fecha de acceso 14 setiembre del 2011]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v68n4/a08v68n4.pdf>
 13. Sosa A. Hepatitis tóxica: acetaminofeno y otras [Fecha de acceso 03 de noviembre del 2011]. Disponible en: <http://www.hepatitis.cl/articulos/2004-2Hepatitis%20toxica,%20acetaminofeno%20y%20otras.pdf>
 14. Hernández J, Valero H, Gil R. 23 especies vegetales medicinales de uso frecuente en la población. *Rev Fac Farma.* 2002;44(2):51-8
 15. Mostacero J, Mejía F y Gamarra O. Taxonomía de las fanerógamas útiles del Perú. Vol.I. Editora Normas Legales S.A.C-Trujillo-Perú. 2002 pp: 645
 16. Newall, C, Anderson L, Phillipson, J. Herbal Medicines. *The Pharmaceutical Press.* London. 1996. “Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos” 1^{ra} ed. Edit. Corpus, Argentina, 2004.
 17. Osorio E. Aspectos básicos de farmacognosia. Universidad de Antioquía. Colombia. Fecha de acceso: 15 de octubre del 2011. Disponible en: <http://farmacia.udea.edu.co/~ff/Farmacognosia.pdf>
 18. Veloz D. Determinación de la actividad hepatoprotectora de boldo (*Peumus boldus*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con intoxicación hepática inducida por paracetamol. Tesis para Bioquímico Farmacéutico. Facultad de Ciencias. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Fecha de acceso: 12 de diciembre del 2011. Disponible en: <http://hdl.handle.net/123456789/2474>
 19. Wiener Lab. Vademécum. Reactivos para Laboratorios Clínicos. 1999. Argentina. Pp: 56,57.
 20. Herrera A, González M, Céspedes E y Sánchez S. Efectos del alcoholismo crónico sobre e hígado de ratas albinas adolescentes. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999;18(3):189-96. Fecha de acceso: 08 de octubre del 2011. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol18_3_99/ibi04399.htm
 21. Prabhakaran V, Bagepalli S, Ashok K, Sheshadri D, Nandeesh R, Subramanyam P, Ranganayakulu D. Evaluation of the hepatoprotective activity of *Portulaca oleraceae* L. on D-galactosamine-induced hepatic injury in rats. *20XX Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 9(3): 199-205; 2010.Fecha de acceso: 11 de julio del 2012. Disponible en: <http://www.revistas.usach.cl/ojs/index.php/blacpma/article/viewFile/153/155>
 22. Rodríguez G, Pérez J, Mc Cook L, Perdomo M y Matos O. Actividad hepatoprotectora de las tinturas de 2 especies vegetales del Género *Hypericum*. *Rev Cub Mil* v.30.n.4. Ciudad de la Habana Nov.2001.ISSN 0138-6557. Fecha de acceso: 06 de abril del 2012. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572001000400005&script=sci_arttext
 23. Pérez Y, Menéndez R, Mas R, González R y Jiménez S. Efectos de la administración oral de D-003 producto de la cera de la caña de azúcar sobre la peroxidación lipídica *In Vivo* inducida por la administración oral de paracetamol a ratas. *Lat AmJ. Pharm.*26 (1): 57-64(2007).