

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

**EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL EXTRACTO
HIDROALCOHOLICO DE LAS HOJAS DE *Laurus
nobilis* EN *Rattus Rattus var. albinus* CON
INTOXICACIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR
TETRACLORURO DE CARBONO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL
GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN FARMACIA
Y BIOQUÍMICA**

AUTORA

**VALDERRAMA VILCHEZ MARIA DEL ROSARIO
ORCID: 0000-0002-0357-0565**

ASESORA

**ZEVALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA
ORCID: 0000-0003-2547-9831**

**CHIMBOTE – PERÚ
2019**

TÍTULO

Efecto hepatoprotector del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Laurus nobilis* en *Rattus rattus var. albinus* con intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Valderrama Vilchez María del Rosario

ORCID: 0000-0002-0357-0565

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Estudiante de Pregrado,
Chimbote, Perú

ASESOR

Zevallos Escobar, Liz Elva

ORCID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de Ciencias de
La Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Chimbote,
Perú

JURADO

DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

ORCID: 0000-0002-6154-8913

RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

ORCID: 0000-0002-2809-709X

VASQUEZ CORALES, EDISON

ORCID: 0000-0001-9059-6394

**JURADO EVALUADOR Y ASESOR DEL TRABAJO DE
INVESTIGACIÓN**

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega
Presidente

Mgtr. Teodoro Walter Ramírez Romero
Miembro

Mgtr. Edison Vásquez Corales
Miembro

Mgtr. Zevallos Escobar Liz Elva
Asesor

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a las personas que me apoyaron e impulsaron y que siempre confiaron de mí y no dudaron de mi capacidad. En especial a mi madre Flor de María que con su amor, su apoyo incondicional y sus consejos me ayudaron a lograr mis objetivos, y a realizar una de mis metas propuestas.

A Dios y a la Virgen María por la vida, por su infinito amor, por haberme brindado la oportunidad de realizar una de mis metas propuestas que ha sido culminar con mi pequeño proyecto de investigación.

A mi hermano Luis Alberto que más que hermano es mi amigo y una de las razones que tengo para luchar cada día por lograr mis metas.

A mi tío Luis Merino que ha sido como mi padre, que desde el cielo me guía y acompaña en el transcurso de mi carrera y que me apoyo desde siempre para lograr cada meta y seguir adelante, con todo mi amor se lo dedico este proyecto.

A una persona especial de nombre Álvaro Aguado Mallqui que fue quien me ayudo a conseguir información sobre el uso de la planta empleada en mi informe de bachiller. También a mis tíos Manuel y Zoila y a mis abuelitos Napoleón y Olga que ahora se encuentran junto a Dios por haberme brindado desde

pequeña su apoyo incondicional. Dándome grandes consejos y ejemplo de humildad y esfuerzo.

AGRADECIMIENTO

A Dios y a la Virgen María por sus bendiciones, por su gran amor y por guiar cada paso de nuestra vida.

A nuestra asesora Mgtr. Zevallos Escobar Liz Elva, por su apoyo sus enseñanzas y grandes consejos que nos brindó lo cual permitieron la culminación de este trabajo de investigación. A cada uno de mis docentes que me brindaron conocimientos importantes que me ayudaran en mi vida personal y profesional.

A mi madre Flor de María por brindarme su amor incondicional y haberme formado con buenos valores. Siempre confiaste de mí y me motivaste para lograr cada una de mis metas propuestas. Muchos de mis logros te lo debo a ti.

A mi hermano Luis por su apoyo durante el transcurso de mi carrera y a mis amigos y compañeros por su apoyo y amistad sincera que me han brindado en todo este transcurso de mi vida.

RESUMEN

La presente investigación tiene como problemática el daño hepático inducido por tetracloruro de carbono ya que esto es porque ocurren diversos problemas o alteraciones en la estructura de las células a nivel hepático que es causada por agentes xenobioticos, provocando daño o lesión al tejido hepático. El objetivo es Demostrar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcoholico de las hojas *Laurus nobilis* en *Rattus rattus var. albinus* con intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono. Se evaluó el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcoholico de *Laurus nobilis* en *Rattus rattus var. albinus* frente a un daño ocasionado por el tetracloruro de carbono en ratas albinas. En la metodología se utilizaron como muestra 16 ratas *Rattus rattus var. albinus* organizados en 4 grupos (control negativo, control positivo, control silimarina y extracto de *Laurus nobilis*), cada una de ellas conformado por 4 integrantes. La duración del tratamiento fue de 7 días donde la cual el 6° y 7° día, después de 12 horas de ayuno a excepción del grupo de control negativo, las ratas albinas fueron tratadas con 2 mL de CCl₄. Los resultados muestran que con respecto a la media del total de pesos hubo una diferencia de 5.18 g para el grupo control positivo, de 4.02 g para el grupo de silimarina y de 3.92 g para el grupo del extracto hidroalcoholico de *Laurus nobilis*. Para la evaluación del incremento hepático el % de incremento para el grupo de control positivo fue el valor de 19.7 para el grupo de silimarina el valor de 4.34 y para el grupo del extracto *Laurus nobilis* el valor de 5.21. **Conclusión:** La administración del extracto hidroalcoholico de las hojas *Laurus nobilis* demostró poseer un efecto hepatoprotector frente a una intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl₄).

Palabras claves: *Laurus nobilis*, Hepatoprotector, tetracloruro de carbono, silimarina

ABSTRACT

The present investigation has as problematic the hepatic damage induced by carbon tetrachloride since this is because diverse problems or alterations in the structure of cells occur at the hepatic level that is caused by xenobiotic agents, causing damage or injury to the liver tissue. The objective is to demonstrate the hepatoprotective effect of the hydroalcoholic extract of the leaves *Laurus nobilis* in *Rattus rattus var. albinus* with hepatic poisoning induced by carbon tetrachloride. The hepatoprotective effect of the hydroalcoholic extract of *Laurus nobilis* in *Rattus rattus var. albinus* against damage caused by carbon tetrachloride in albino rats. In the methodology, 16 rats *Rattus rattus var. albinus* organized into 4 groups (negative control, positive control, silymarin control and extract of *Laurus nobilis*), each consisting of 4 members. The duration of the treatment was 7 days where, on the 6th and 7th day, after 12 hours of fasting, except for the negative control group, the albino rats were treated with 2 mL of CCl₄. The results show that with respect to the mean of the total weights there was a difference of 5.18 for the positive control group, 4.02 for the silymarin group and 3.92 for the hydroalcoholic extract group of *Laurus nobilis*. For the evaluation of the hepatic increase the % increase for the positive control group was the value of 19.7 for the silymarin group the value of 4.34 and for the group of the extract *Laurus nobilis* the value of 5.21. **Conclusion:** The administration of the hydroalcoholic extract of the leaves *Laurus nobilis* showed to

have a hepatoprotective effect against a hepatic intoxication induced by carbon tetrachloride (CCl₄).

Keywords: *Laurus nobilis*, Hepatoprotective, carbon tetrachloride, silymarin

TITULO DE TESIS**v. DEDICATORIA****vi. AGRADECIMIENTO****vii. RESUMEN****viii. ABSTRACT****ix. CONTENIDO (INDICE)**

I.	INTRODUCCION	1
II.	REVISION DE LITERATURA.....	5
	2.1. Antecedentes.....	5
	2.2. Bases Teóricas.....	8
	2.2.1. Laurel (<i>Laurus nobilis</i>).....	8
	2.2.1.1. Clasificación Taxonómica.....	8
	2.2.1.2. Hábitat.....	9
	2.2.1.3. Identificación y Descripción.....	9
	2.2.1.4. Propiedades Biológicas.....	9
	2.2.2. Hígado.....	10
	2.2.2.1. Anatomía.....	10
	2.2.2.2. Funciones del hígado.....	10
	2.2.3. Toxicidad hepática o Hepatotoxicidad.....	11
	2.2.3.1. Mecanismo de toxicidad hepática.....	11
	2.2.3.2. Factores asociados con la Hepatotoxicidad farmacológica...12	
	2.2.3.3. Factores de riesgo de hepatotoxicidad.....	13
	2.2.4. Diagnóstico y Tratamiento del daño hepático por drogas.....	13
	2.2.5. Tetracloruro de carbono.....	14
	2.2.5.1. Mecanismo de acción del tetracloruro de carbono.....14	
	2.2.6. Regenerador hepático.....	15
	2.2.6.1. Plantas medicinales con efecto hepatoprotector.....	15
	2.2.7. Perfil hepático.....	16
	2.2.7.1. Pruebas de función hepática.....	17
III.	HIPOTESIS	18

IV.	METODOLOGIA	19
	4.1. Diseño de investigacion	19
	4.2. Definición y operacionalización de variables e indicadores.....	25
	4.3. Poblacion y muestra	26
	4.4. Técnicas e instrumento de recolección de datos	26
	4.5. Plan de análisis.....	26
	4.6. Matriz de consistencia	26
	4.7. Principios éticos	29
V.	RESULTADOS	30
	5.1. Resultados	30
	5.2. Análisis de resultados	32
VI.	CONCLUSIONES.....	34
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	35
	ANEXOS.....	46

I. INTRODUCCION

La importancia de las plantas medicinales para la Organización Mundial de la Salud es que rescata el conocimiento sobre el uso de estas en la medicina tradicional como una alternativa para la atención primaria, sobre todo en los países en vías de desarrollo. ¹

Cada planta dependiendo de sus características y de las sustancias que poseen las cuales nos favorecen suele tener la solución para la enfermedad o molestia que tengamos. Transmitido de generación en generación y enriquecido por la integración cultural de la población nativa y migrante, este saber ha devenido en la medicina popular y la herboristería actual. Estos conocimientos, debidamente sistematizados, deben contribuir a resolver, en parte, los problemas de salud de la población menos favorecida y más alejada de la modernidad, cuyas posibilidades de curarse son, actualmente, limitadas por el alto costo de los fármacos modernos. ²

La medicina herbaria se utiliza desde tiempos antiguos para curar o aliviar las enfermedades, dando lugar a los fitofármacos, siendo esta apreciada por su bajo precio y por los reducidos índices de toxicidad, en comparación con los productos de síntesis. Hoy en día existe gran interés por la medicina tradicional y, dentro de esta se encuentra la medicina herbaria, que ha generado numerosos estudios, divulgados en prestigiosas publicaciones. ³

La planta a estudiar Laurel de igual manera es importante ya que estudiare su efecto hepatoprotector para así poder proteger al hígado de una enfermedad hepática. El efecto hepatoprotector es la regeneración de las células hepáticas, la

cual quiere decir que acelera la función natural del hígado reemplazando las células dañadas. ⁴

La hepatotoxicidad, también llamada enfermedad hepática tóxica inducida por drogas implica daño en el hígado ya sea funcional o anatómico inducido por absorción de compuestos químicos u orgánicos. El hígado es un órgano que se ve afectado en numerosos procesos inflamatorios tales como infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, metabolopatías, procesos autoinmunes y diferentes defectos genéticos.

Una lesión hepática puede ser hepatocelular cuando hay una elevación inicial predominante de los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) o también puede ser colestásica cuando se muestra una la elevación inicial predominante de fosfatasa alcalina (FA). ⁷

Se sabe que la mayoría de los hogares del campo y en los barrios populares, las plantas medicinales siguen siendo el primer remedio para curar las enfermedades comunes, porque se sabe que son buenas y porque resultan muy económicas; por ello es que son cultivadas en los pequeños jardines o plantadas en macetas. ⁸

En otros países también les dan distintos usos medicinales al *Laurus nobilis*, las hojas secas se suelen utilizar en las comidas para que sean más digestivas; en esta última localidad la infusión de hojas secas o frescas se indica para el tratamiento de diabetes; también las hojas de laurel, higuera y olivo, se toman en infusión en ayunas para bajar la tensión arterial. Así mismo ayuda para los

dolores y el laurel junto con otras plantas se utilizan para calmar los dolores entre ellas está el hinojo.⁹

Logra un efecto beneficioso sobre el sistema de reproducción, ya que imita a la hormona estrógeno, regulando el ciclo menstrual, ayuda en el tratamiento de la infección vaginal por hongos. Tónico del sistema digestivo, cuando hay falta de apetito. Muy eficaz en alivio del estreñimiento. Estimula la producción de orina y puede ejercer una acción tonificante en el hígado y los riñones. Útil contra la retención de agua y en los casos de edemas. Despeja las mucosidades del paladar, la garganta y el estómago, y posiblemente tiene un efecto curativo en las úlceras bucales y la gingivitis.¹⁰

El *Laurus nobilis* es una planta muy beneficiosa porque no solo se utiliza como un remedio de hierbas para los dolores de cabeza. Si no también contiene componente con el nombre de partenolidos (matricaria), que han demostrado ser útiles en el tratamiento de las migrañas. En un tratamiento hepático se utiliza cuadros puntuales, como son la ictericia y la hepatitis aguda y en las crónicas están la cirrosis y la hepatitis crónicas. Se ha demostrado también que ayuda al cuerpo a procesar la insulina de manera más eficiente, la cual lleva a reducir los niveles de azúcar y se utiliza para reducir los efectos de las úlceras de estómago.

11

El Laurel ejerce un efecto protector del hepatocito frente a agentes externos infecciosos, contaminantes o tóxicos. Por tanto, se plantea el siguiente problema de investigación: ¿Tendrá efecto hepatoprotector el extracto hidroalcohólico de

las hojas *Laurus nobilis* en *Rattus rattus* con intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono?

La metodología experimental que se desarrolló fue la siguiente: Se utilizaron como muestra 16 ratas de experimentación *Rattus rattus var. albinus* donde la cual se formaron 4 grupos, cada una de ellas contaba con 4 integrantes para cada grupo (primer grupo control negativo, segundo grupo control positivo, tercer grupo control con silimarina y cuarto grupo tratamiento experimental con el extracto hidroalcoholico de *Laurus nobilis*) a dosis de 200mg/kg.

OBJETIVOS

Objetivo general: Demostrar el efecto hepatoprotector del extracto de las hojas *Laurus nobilis* en *Rattus rattus var. albinus* con intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono.

Objetivo específico:

- Determinar la diferencia de peso corporal en gramos de las ratas antes y después del tratamiento y pesos promedio de hígados de *Rattus rattus var albinus*.
- Determinar el índice hepático según el grupo de tratamiento.
- Determinar el porcentaje del incremento del tejido hepático según el grupo de tratamiento.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES

Un estudio realizado en Perú durante el 2017 muestra el efecto antibacteriano in vitro del aceite esencial de *Laurus nobilis* Laurel sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Para demostrar este efecto se realizó el estudio con tres concentraciones 25%, 50%, 100%. El autor **Centurion**¹² obtuvo como resultados que los halos de inhibición obtenidos con la concentración de 100%, 50% y 25% comparado con la escala de Duraffourd *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 es muy sensible para esta concentración, En conclusión, con esta investigación se llegó a determinar que si existe efecto antibacteriano in vitro del aceite esencial de *Laurus nobilis* (laurel) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Calle¹³ en su estudio realizado en el año 2010, se propuso como objetivo verificar el efecto fitotóxico de los aceites esenciales de *Laurus nobilis* L., *Myrtus communis* L., *Citrus sinensis* y *Citrus limón*, sobre la germinación y el crecimiento de *A. sericifera*. En este estudio se extrajeron tres muestras de aceite esencial de cada especie, mediante hidrodestilación. Seguidamente se aplica calor al matraz a través de una manta calefactora, formándose vapor de

agua, condensándose en el refrigerante, y pasando al tubo colector graduado, donde se separa el aceite esencial, este proceso se dio por 3h. Como conclusión de los resultados se obtuvo que el aceite más eficaz en la inhibición de la germinación fue el de limón, seguido Naranja, Mirto y posteriormente Laurel y en la inhibición del crecimiento de las plántulas, el mayor efecto se consiguió nuevamente en el mismo orden.

Valdes¹⁴ realizó un estudio para comprobar los efectos de los aceites esenciales de laurel (*Laurus nobilis*) y pasto limón (*Cymbopogon citratus*) sobre *Myzus persicae* a través de su variación poblacional sobre cultivo de lechuga (*Lactuca sativa*) bajo cubierta. Para esto la lechuga tuvo que estar en invernáculo y llevarlo a ensayos de cultivo experimental realizando tres tratamientos, distribuidos en cinco repeticiones. Las muestras fueron hechas pulverizando soluciones acuosas al 3% de los aceites esenciales usando un emulsionante. Los resultados obtenidos permiten afirmar que en el manejo integrado de esta plaga los aceites esenciales utilizados, pueden representar una herramienta útil y desde el punto de vista económico, el uso de aceites esenciales, aumenta casi un 50% los costos de aplicación con respecto al uso de plaguicidas de síntesis.

Chuquitarqui y Valdivia¹⁵ en su estudio realizado en el año 2013, se propuso como objetivo evaluar el posible efecto diurético, obteniendo extractos de diferentes polaridades de *Laurus nobilis*, e identificar los principales grupos de metabolitos secundarios de dicho efecto en ratas machos (*Rattus rattus*, *Wistar novergicus*). Se usaron hojas frescas y se les hizo un análisis organoléptico, luego fueron desecadas y trituradas para extraer sus principios activos,

utilizando solventes de distintas polaridades, luego se midió la excreción de su volumen urinario y el que presentó mayor diuresis fue el extracto etanólico seco. Luego se midió su excreción urinaria y en un análisis estadístico se pudo comprobar que el extracto del *Laurus nobilis*. Laurel sí tiene efecto diurético ya que entre la acción diurética del extracto y la Hidroclorotiazida si hay similitud en relación al volumen urinario.

Lopez¹⁶ en su estudio realizado en Guatemala en el año 2009 se pretende extraer y caracterizar la oleorresina obtenida de la hoja de laurel (*Litsea guatemalensis Mez.*), a nivel laboratorio por el método de lixiviación. Donde se llegó a emplear el método de extracción, maceración dinámica de la hoja molida, seguido filtración y concentración del extracto obtenido. Se llevaron a cabo tres repeticiones de cada una, donde se realizaron a cabo nueve experimentos, usando 50 gramos de hoja. El solvente indicado para las extracciones de este tipo de oleorresina es el etanol al 95% ya que el mayor rendimiento de oleorresina obtenido fue para este último con 22,03%, y es el extracto en donde mayor número de componentes se lograron identificar.

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. LAUREL (*Laurus nobilis*)



Figura 01: *Laurus nobilis*

2.2.1.1. CLASIFICACION TAXONÓMICA

TAXONÓMIA:

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Subclase: Magnoliidae

Orden: Laurales

Familia: Lauraceae

Tribu: Laureae

Especie: *Laurus nobilis*

2.2.1.2. HÁBITAT:

El laurel es un árbol verde brillante, de hojas aromáticas que miden de 6 a 10 cm, lisas; flores amarillas en racimos. El fruto de esta planta mide aproximadamente unos 2 cm y va de color morado a amarillo. Se da en lugares húmedos, donde el suelo es muy sedimentado. Posee aceite esencial y ácido tánico. Es una planta oriunda del Mediterráneo.

29

2.2.1.3. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN

Denominado árbol lauráceo, de follaje verde, de hojas alargadas y quebradizas, con olor y sabor agradables, sirven también para condimentar las comidas. Sus frutos son parecidos a una cereza pequeña, con semillas carnosas y oleosas, aromáticas y amargas.³⁰

Se ha utilizado a esta planta por sus propiedades astringentes, diaforéticas que promueven la transpiración, carminativas que promueven la digestión y estomacales que tonifican y fortalecen el estómago y protegen el hígado. Existe también una creencia de que esta planta sirve para tratar úlceras gástricas, infecciones, glucemia alta y migrañas.³¹

2.2.1.4. PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Esta planta en las hojas posee principios activos como el aceite esencial (1%) con cineol, eugenol, lactonas sesquiterpénicas, taninos, flavonoides. Y en los frutos aceite esencial (2-3%) con linalol (10%), cineol (30-50%), pineno (10%), limoneno, geraniol, y también lactonas sesquiterpénicas. Todos estos le confieren propiedades digestivas y hepatoprotectoras. Dentro de ellos destaca las lactonas sesquiterpénicas con principio amargo además presentan una acción estimulante del apetito, colagoga y digestiva. Asimismo, el aceite esencial produce un efecto expectorante, carminativo, espasmolítico y antiséptico protegiendo a la planta a que se marchite menos. ³²

2.2.2. HÍGADO

El hígado es el órgano más grande y es de suma importancia para el bienestar de todo el cuerpo. Es parte del sistema digestivo, que recibe sangre rica en oxígeno, luego la degrada, la mezcla con sangre rica en oxígeno y después envía la sangre procesada hacia el corazón. ¹⁷

2.2.2.1. ANATOMÍA

Su promedio de peso es de unos 1.500 gramos y se compone en la glándula más voluminosa del cuerpo humano. Está fraccionado en dos grandes lóbulos derecho e izquierdo, sin embargo, en su cara inferior se diferencian otros dos de un tamaño más pequeño, el lóbulo caudado y el lóbulo cuadrado. ¹⁸

2.2.2.2. FUNCIONES DEL HÍGADO

- 1. Función Secretora:** Se produce la bilis y esta misma evacua al intestino.
- 2. Función Metabólica:** Se realiza el metabolismo de los principios inmediatos que lo obtienen a través de la sangre originaria de la absorción intestinal de los alimentos asimilados.
- 3. Función de Desintoxicación:** Tiene la capacidad de convertir sustancias tóxicas y dañinas para el organismo en otras que resulten inocuas.
- 4. Función de Deposito:** Este actúa como depósito de sustancias de alto valor energético, así como de vitaminas, minerales y otros. ¹⁹

2.2.3. TOXICIDAD HEPÁTICA O HEPATOTOXICIDAD

La Toxicidad Hepática o Hepatotoxicidad es un daño que se le causa al hígado producido por una disfunción del órgano ocasionada por la exposición a un medicamento u otro agente no infeccioso. Las reacciones adversas son realmente preocupantes tanto que podrían resultar en condiciones incapacitantes y generar secuelas permanentes o requerir de hospitalización. ²⁰

2.2.3.1. MECANISMO DE TOXICIDAD HEPÁTICA

Se clasifica en dos tipos de reacciones: intrínsecas e idiosincrásicas.

Reacciones intrínsecas: son aquellos predecibles y dependientes de la dosis.

Reacciones idiosincrásicas: Estas reacciones pueden ocurrir con cualquier dosis, tienen un período de latencia variable desde días hasta meses, se producen de manera indirecta por un metabolito o por un mecanismo inmune. ²¹

2.2.3.2. FACTORES ASOCIADOS CON LA HEPATOTOXICIDAD FARMACOLÓGICA

Hay dos factores primordiales. Uno es dependiente del propio fármaco y el otro factor está relacionado con el paciente.

Factores relacionados con el fármaco:

Un claro ejemplo es el ácido tienílico no posee una hepatotoxicidad directa, en cambio un enantiómero de este fármaco sí que posee un mecanismo directo de hepatotoxicidad y no genera la hepatopatía inmunoalérgica.

Factores relacionados con el paciente:

Es mucho más frecuente en los ancianos la hepatotoxicidad causada por medicamentos. Esto se debe a variadas circunstancias, como la existencia de otras enfermedades, la polimedicación y las alteraciones del metabolismo farmacológico (sistémicas y hepáticas) las cuales se dan en los pacientes de edad avanzada. ²²

2.2.3.3. FACTORES DE RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

✓ **Factores genéticos:**

En lo genético puede condicionar diferencias étnicas para determinados fármacos, como también la afectación de varios miembros de una misma familia.

✓ **Edad:**

Es mucho más extraña la hepatotoxicidad en niños, ya que metabolizan los fármacos con mayor rapidez debido al incremento de las vías metabólicas oxidativas.

✓ **Sexo:**

Es mayor en las mujeres la frecuencia de hepatotoxicidad de hepatitis aguda, así como la susceptibilidad para los fármacos que producen hepatitis crónica activa y en los varones son más frecuentes las alteraciones vasculares de la (azatioprina) y las reacciones por hepatotóxicos ocupacionales.²⁰

2.2.4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DAÑO HEPÁTICO POR DROGAS

Se puede determinar la presencia de anticuerpos específicos mediante el halotano. Lo más probable es que en algunos años más el estudio genético sea de gran ayuda, pero por el momento, es importante reiterar que la sospecha clínica es el elemento primordial para dar con el diagnóstico de daño hepático inducido por medicamentos. Y en el caso del tratamiento viene hacer la suspensión del agente que lo causa, que se empieza administrar ni bien se tenga la mínima sospecha de que el cuadro clínico se debe a algún medicamento que el paciente está recibiendo. Será un tratamiento específico en situaciones especiales, como el de la administración de N-acetilcisteína o el del tetracloruro de carbono. ²³

2.2.5. TETRACLORURO DE CARBONO

Pertenece al grupo de los hidrocarburos halogenados, es poco soluble en agua y su descomposición térmica causa Fosgeno (Cl_2CO), el cual es un tóxico respiratorio. Se utiliza como disolvente (aceites, grasas, ceras y limpieza en seco) y, aunque se usa poco por sus propiedades cancerígenas, es posiblemente el hepatotóxico mejor estudiado y conocido entre aquellos xenobióticos que se sabe producen daño hepático. ⁵

2.2.5.1. MECANISMO DE ACCIÓN DEL TETRACLORURO DE CARBONO

El mecanismo de acción del CCl_4 es complejo y para el inicio de su toxicidad se requiere su metabolización en el hígado. El CCl_4 ejerce

su efecto tóxico al formar el radical libre altamente tóxico (CCl3) por acción de oxidasas ligadas al sistema P-450 en el retículo endoplásmico, paralelamente por una reacción de reducción (vía de eliminación cloro), se formaría el CCl2.

El CCl4 inicia la rápida peroxidación de lípidos de membrana, lo que incita una reducción de la fluidez de la membrana la cual es esencial para preservar la función celular (transducción de señal, secreción y endocitosis). Luego se rompen las membranas del RE y se liberan los ribosomas. Después se acumulan triglicéridos al no existir síntesis de las apoproteínas necesarias para su salida del hígado. Esto se convierte en esteatosis. Por otro lado, la peroxidación de lípidos que afecta a la membrana plasmática se convierte en trastornos en el transporte de iones, ingreso masivo de agua, sodio y calcio. ²⁴

2.2.6. REGENERADOR HEPÁTICO

La Silimarina: interviene directamente sobre las células del hígado, regenerándolas y combatiendo a las sustancias hepatotóxicas. Ayuda a la secreción de la vesícula biliar, por lo que se sugiere en caso de una insuficiencia hepática o de cálculos biliares. Los estudios realizados en animales pequeños han confirmado que la Silimarina ejerce un efecto protector hepático contra una diversidad de toxinas incluyendo dentro de ellas a las falotoxinas de la Amanita mortal. ²⁵

2.2.6.1. PLANTAS MEDICINALES CON EFECTO HEPATOPROTECTOR

El extracto etanólico de Hojas de *Cnidocolus chayamansa*, al igual que el Extracto acuoso de bulbos de *Allium sativum* y el Extracto etanólico de *Asteracantha longifolia* manifestaron efecto protector contra la hepatotoxicidad inducida por la combinación de RIF e INH reduciendo los niveles de AST, ALP y así acelerando a que las células hepáticas se regeneren. Así mismo también el Extracto acuoso de *A. longifolia* y el Extracto metanolico de *H. auriculata* demostraron efecto hepatoprotector al inducirles el daño con CCl4 y acetaminofen, donde se visualizó que el efecto protector fue parecido a la Silimarina. ²⁶

2.2.7. PERFIL HEPÁTICO

El paso de los fármacos por el hígado entraña un riesgo de lesión para este órgano, ya sea por los fármacos o a través de sus múltiples metabolitos. Las lesiones hepáticas incitadas por medicamentos y sustancias químicas son divididas en dos clases: aquellas que directamente afectan al hígado y las que median una respuesta inmune. ²⁷

Las pruebas de función hepática no deben interpretarse como resultados anormales aislados, sino utilizando paneles con patrones característicos que accedan identificar o aproximarnos al diagnóstico de las enfermedades hepáticas, esto debido a que las pruebas pueden ser anormales en varios procesos que no son precisamente de origen hepático, como por ejemplo la sepsis, el infarto agudo de miocardio, las infecciones como la brucelosis y la endocarditis bacteriana subaguda, entre otros. Dentro de un perfil hepático encontramos Proteínas totales,

Albúmina, Aspartato aminotransferasa (AST o TGO), Alanino aminotransferasa (ALT o TGP), Fosfatasa alcalina, Bilirrubina total y Bilirrubina directa.

2.2.7.1. PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

✓ Transaminasas

La alanino aminotransferasa (ALT) y el aspartato aminotransferasa (AST) son los indicadores más usualmente utilizados para evaluar la presencia de necrosis hepática.

✓ La fosfatasa alcalina

Se encuentra en la superficie canalicular y por lo tanto es un marcador de disfunción biliar, cuyos valores pueden crecer hasta diez veces en obstrucciones de las vías biliares, en procesos infecciosos o en presencia de masas.

✓ La bilirrubina

Es el principal metabolito del grupo hemo de la hemoglobina, mioglobina y los citocromos. El incremento de la bilirrubina total junto con el incremento de la bilirrubina directa se muestra cuando hay necrosis y colestasis.

✓ **La albúmina**

Es la primordial proteína producida por el hígado; sin embargo, no sólo se altera cuando hay daño hepático, sino cuando hay pérdida de proteínas, estados catabólicos y desnutrición. Una disminución en la albúmina sérica se observa cuando hay destrucción masiva del tejido hepático y es uno de los principales componentes pronósticos de la cirrosis. ²⁸

III. HIPÓTESIS

El extracto hidroalcohólico de las hojas *Laurus nobilis* en *Rattus rattus var. albinus* con intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono tiene efecto hepatoprotector.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de la investigación

4.1.1. OBTENCIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO

La planta *Laurus nobilis* comúnmente conocida como “Laurel” fue recolectada 3 kg de la ciudad de Lima, distrito de Chaclacayo, donde fue trasladada mediante prensas a la ciudad de Chimbote.

Se utilizaron 100 gramos de hojas de *Laurus nobilis* que fueron lavadas y secadas en estufa a temperatura de 50 °C. Posteriormente las hojas fueron trituradas, obteniendo 100 g de la muestra pulverizada, luego la muestra fue macerada previo a ello se preparó alcohol a 80° en una fiola de 500 ml, con el alcohol preparado se procedió a macerar la muestra pulverizada con 400 mL de etanol a 80° en un frasco ámbar por un tiempo de 7 días, bajo protección de la luz y calor. Consecutivamente se filtró la solución hidroalcoholica en un balón base plana de 100 ml y se concentró en un rotavapor. El extracto hidroalcoholico fue conservado a una temperatura de 1-3°C en un tubo Falcón de 50 ml (plástico) herméticamente cerrado y refrigerado evitando de esta manera su

exposición a la luz solar para prevenir su degradación para su posteriormente ser utilizado.

4.1.2. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD HEPATOPROTECTORA DEL EXTRACTO

4.1.2.1. Animales de experimentación

Todos los animales fueron acondicionados en el Bioterio de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, se emplearon 16 animales de experimentación *Rattus rattus var. albinus* agrupados en grupo de 4 aleatoriamente (4 para control negativo, 4 para control positivo, 4 para control droga silimarina, 4 para tratamiento experimental con extracto de *Laurus nobilis*). Los animales de 2 meses de edad fueron acondicionados en cajas plásticas con tapa de rejilla de acero inoxidable y recambiables; en condiciones ambientales controladas (con una temperatura a $25 \pm 1^\circ \text{C}$, humedad relativa $81 \pm 5\%$ y fotoperiodo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad ciclo (06 am – 06: 00 pm)), por un periodo de adaptación de 15 días. Se alimentaron con la formula proveído por la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote y agua tratada dándoles en biberones de plástico de 500 ml. ³³

4.1.2.2. Preparación del extracto hidroalcohólico de *Laurus nobilis*.

Se procedió a realizar los cálculos para la preparación del extracto hidroalcohólico de *Laurus nobilis* para administrar por dosis de acuerdo al peso promedio de las ratas por grupo.

Grupo	Peso promedio de las ratas
Control negativo	192.38 gr
Control positivo	251.63 gr
Silimarina 100 mg	266.75 gr
<i>Laurus nobilis</i> 100 mg	287.75 gr

4.1.2.3. Administración de los tratamientos

Para evaluar el efecto preventivo, se administraron a las ratas albinas oralmente con una sonda orogástrica, posteriormente, se realizó la inducción del daño hepático después de cada administración de tratamiento.

- Al grupo de silimarina 100 mg se le administro 0,8ml de Silimarina en dosis de 100 mg/kg durante 7 días, una vez al día por la mañana antes de la alimentación.
- Al grupo de tratamiento del extracto *Laurus nobilis* se le administró 1ml en dosis de 200 mg/kg durante 7 días una vez al día por la mañana antes de la alimentación.

- Al grupo de control positivo se le administro 0,7ml de CCl₄ + aceite de oliva durante 7 días una vez al día por la mañana antes de su alimentación.

- Al grupo de control negativo se los mantuvo en condiciones normales de agua y alimentación durante 7 días sin ningún tratamiento.

La conservación de las muestras hepatoprotectoras preparadas se guarda en refrigeración a 4 °C.

4.1.2.4. Administración de tetracloruro de carbono (CCl₄)

La inducción del daño hepático se realizó al 6to y 7mo día por vía oral 2ml/kg de peso de tetracloruro de carbono (CCl₄) disuelta en aceite de oliva a los grupos: control positivo, control silimarina y grupo de experimentación, siendo este un compuesto que produce daño hepático.

- El 6to día se administró 2.0 ml/kg p.c de CCl₄, (v/v) de aceite de oliva
- El 7mo día se administró 2.0 ml/kg p.c de CCl₄, al (v/v) de aceite de oliva.

Esquema experimental

Para la evaluación y ejecución se consideraron 4 grupos experimentales de 4 ratas por grupo:

N° GRUPO	GRUPO EXPERIMENTALES	SUSTANCIAS	CANTIDAD (16 RATAS)
GRUPO 1	Control Negativo	Agua +Alimentación	04
GRUPO 2	Control Positivo	CCl4	04
GRUPO 3	Silimarina 100 mg	Silimarina 100mg/kg/día + CCl4	04
GRUPO 4	<i>Laurus nobilis</i> 200mg	Extracto de <i>Laurus nobilis</i> 200mg/kg/día + CCl4	04

4.1.3. DETERMINACION DE PESOS DE HIGADO

4.1.3.1. SACRIFICIO DE LAS RATAS DE EXPERIMENTACIÓN

(Rattus rattus var. Albinus).

Para determinar la dosis de Tiopental se manejó el siguiente dato:

Droga	Dosis	Efecto	Duración de la anestesia	Tiempo de sueño
Tiopental	30 mg/kg I.V	Anestesia quirúrgica	5- 10 minutos	10 – 15 minutos

Para realizar el sacrificio se procedió hacer los cálculos de las dosis

conforme a los pesos de cada grupo de tratamiento (control negativo, control positivo “CCl4”, control con silimarina y control con extracto hidroalcoholico de *Laurus nobilis*) para la administración de Tiopental con la finalidad de sedar al animal. Una vez sedadas las ratas de experimentación se procedió abrirlas para efectuar la extracción de los hígados, luego cuidadosamente se lavó los hígados con agua destilada colocándolos en una placa Petri.

4.1.3.2. PESOS DE HÍGADOS

Para realizar el pesado de los hígados primero se tuvieron que guardar por dos días en una placa Petri con 10 ml de formol para mantenerse uniformemente. Pasado los dos días se procedió a pesar los hígados de cada grupo de tratamiento (control negativo, control positivo “CCl4”, control con silimarina y control con extracto hidroalcoholico de *Laurus nobilis*) y por último se anotó los pesos correspondientes para la obtención de datos.

4.1.4. DETERMINACIÓN DE INDICADORES

4.1.4.1. ÍNDICE HEPÁTICO

Para determinar el índice hepático (IH) y porcentaje de incremento del tejido (hepatomegalia), se empleó la siguiente fórmula:

$$\text{IH} = \frac{W \text{ hígado}}{W \text{ animal}} \times 100$$

Donde:

- $W_{\text{hígado}}$: Peso del hígado
- W_{animal} : Peso del animal

También, se determinó el porcentaje de incremento del IH (Índice hepático) y el porcentaje de incremento del tejido (hepatomegalia) de los grupos de tratamiento, en relación al IH del grupo I (Grupo negativo), con la siguiente fórmula.

$$\% \text{ de incremento} = \frac{IH_{\text{Gtto}} - IH_{\text{G1}}}{IH_{\text{G1}}} \times 100$$

Donde:

- IH Grupo Tto: Índice hepático del grupo tratamiento
- IH Grupo 1 (Negativo): Índice hepático del grupo 1 (Control negativo)

4.2. Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
Variable dependiente	Efecto hepatoprotector	Protección del tejido hepático de la inducción con Tetracloruro de	- Diferencias de peso corporal en gramos de las ratas antes/después del

		carbono por vía orogastrica	tratamiento y pesos promedio de hígados de <i>Rattus rattus var albinus</i> . - Índice hepático - % hepático
Variable independiente	Concentración del Extracto hidroalcohólico en las hojas de <i>Laurus nobilis</i> .	Concentración de 200mg/kg/día extracto hidroalcohólico.	Disminución de hepatotoxicidad en el hígado

4.3. Población y muestra

Población vegetal: Conjunto de hojas de *Laurus nobilis* en buen estado vegetativo.

Población animal: Conjunto de *Rattus rattus var. albinus* obtenidos en el Bioterio de Uladech Católica.

Muestra vegetal: 100g de hojas trituradas de *Laurus nobilis*

Muestra animal: 16 especímenes de *Rattus rattus var. albinus*

4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se utilizará la observación directa, análisis bioquímicos, análisis patológicos y otras características que se observen en la evaluación del efecto

hepatoprotector. Los datos obtenidos serán registrados en fichas de recolección de datos.

4.5. Plan de análisis

Los resultados se presentan según datos estadísticos descriptivos en tablas.

4.6. Matriz de consistencia

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	TIPO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA
<p>Efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Laurus nobilis</i> en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono</p>	<p>¿Tendrá efecto hepatoprotector el extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Laurus nobilis</i> en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono?</p>	<p>Objetivo general: Demostrar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Laurus nobilis</i> en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono</p> <p>Objetivo específico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la diferencia de peso corporal en gramos de las ratas antes y después del tratamiento y pesos promedio de hígados de <i>Rattus rattus</i> 	<p>El extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Laurus nobilis</i> en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono tiene efecto hepatoprotector.</p>	<p>Variable dependiente: Efecto hepatoprotector</p> <p>Variable independiente: Concentración del Extracto hidroalcohólico en las hojas <i>Laurus nobilis</i>.</p>	<p>Este tipo de estudio es Experimental</p>	<p>Población vegetal: Conjunto de hojas de <i>Laurus nobilis</i> en buen estado vegetativo.</p> <p>Población animal: Conjunto de <i>rattus rattus var. albinus</i> obtenidos en el Bioterio de Uladech Católica.</p> <p>Muestra vegetal: 100g de hojas trituradas de <i>Laurus nobilis</i></p> <p>Muestra animal: 16 especímenes de <i>rattus rattus var. albinus</i>.</p>

var albinus.

- Determinar el índice hepático según el grupo de tratamiento.
- Determinar el porcentaje del incremento del tejido hepático según el grupo de tratamiento.

4.7. Principios éticos

Teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki, se promoverá la recuperación del conocimiento tradicional sobre el uso de plantas medicinales, no solo para preservar su legado cultural, sino también para registrar información relevante y demostrar científicamente sus efectos terapéuticos que servirán como nuevas fuentes de medicamentos y otros beneficios para la humanidad. En el caso del manejo de animales de experimentación se realizará con respeto de su bienestar de acuerdo a los propósitos de la investigación, promoviendo su adecuada utilización y evitándoles sufrimiento innecesario.

V. RESULTADOS.

5.1. RESULTADOS

TABLA 1 Diferencia de peso corporal de las ratas antes y después del tratamiento y Pesos promedio de hígados de *Rattus rattus var albinus*.

GRUPOS	N°	Peso corporal de la rata		Pesos promedio de hígados de <i>Rattus rattus var. albinus</i> d.s
		Antes del tratamiento	Después del tratamiento	
EXPERIMENTALES		Media	Media	
BLANCO	4	192.38	192.38	7.7 ± 0.1
CONTROL POSITIVO (CCl4)	4	246.45	251.63	11.9 ± 1.2
SILIMARINA 100 mg	4	262.73	266.75	10.8 ± 0.2
LAURUS NOBILIS 200 mg	4	283.83	287.75	11.6 ± 1.3

Fuente: Datos propios de la investigación

d.s: Desviación estándar

TABLA 2. Índice Hepático (IH) e Incremento del tejido hepático de los animales de experimentación *Rattus rattus var albinus* según el grupo de tratamiento.

Grupos	IH* (%)	% de Incremento
Blanco	4.00 ± 0.03	-
Tetracloruro	4.79 ± 0.49	19.7
Tetracloruro + silimarina	4.18 ± 0.61	4.34
Tetracloruro + extracto	4.21 ± 0.65	5.21

Fuente: Datos propios de la investigación

5.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Con respecto a la **tabla 1:** Se observó que la media basal del peso basal de ratas (*Rattus rattus var. albinus*) del control positivo tiene el valor más alto de 11.9, seguido por el valor de extracto de *Laurus nobilis* y silimarina. En el caso del grupo I (Blanco) la media basal de los pesos fue el más bajo con un valor de 7.7, ya que a este grupo no se le administro ningún tratamiento solo agua destilada. Por tal motivo la administración de tetracloruro y del extracto hidroalcoholico de *Laurus nobilis* influyo muchos en los pesos de las ratas, provocando un descenso con relación al peso basal principalmente de las ratas del control negativo. **Jauregui P y Martínez C.** en su estudio experimental con ratas menciona que hay una diferencia de los pesos y que esto se debe por la administración del toxico en este caso el tetracloruro de carbono ya que este ejerce efecto toxico al generar el radical libre tricloro metilo (CC13), por acción de oxidasas que están ligadas al sistema P450 en el plasma sanguíneo. ³⁴

Con respecto a la **tabla 2:** Se observó que el tratamiento con tetracloruro de carbono (CCl4) en el (grupo II) aumento la masa de hígado sin llegar a ser significativo ($p > 0,05$), en el caso del tratamiento de silimarina + tetracloruro de carbono en el (grupo III) manifestó un ligero incremento en el porcentaje del hígado que fue menor que del (grupo II), ya que este grupo tuvo como agente protector a la silimarina la cual ayudo a que el hígado se encuentre protegido

durante la inducción con tetracloruro de carbono, sin llegar a ser significativo ($p>0,05$). En el tratamiento con el (grupo IV) extracto hidroalcoholico de *Laurus nobilis* a una concentración de 200 mg/kg manifestó un menor índice hepático donde inclusive llega a los niveles del (grupo I), ya que el *Laurus nobilis* es una planta donde cuyas hojas se encuentran presente principalmente el eugenol la cual es uno de los componentes de esta planta que le confiere distintos efectos curativos dentro de ellos el efecto hepático ³⁵, sin embargo, no presenta significancia. ($p>0,05$) (Tabla 2).

Según **Huamán O, et al.** En su estudio realizado nos dice que el hígado es un órgano muy noble que ejecuta muchas funciones y su alteración como crecimiento (hepatomegalia) es un signo común que antecede principalmente a la cirrosis hepática, causada por el alcoholismo, hepatitis B, fármacos y sustancias como en este caso el CCl₄. El hígado indemniza hasta cierto punto las acciones nocivas de diversos compuestos, entre ellos el tetracloruro de carbono, la cual es capaz de generar lesiones hepáticas iniciales. ³⁶

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto hidroalcoholico de las hojas *Laurus nobilis* demostró poseer un efecto hepatoprotector frente a una intoxicación hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl₄).
2. En cuanto a la diferencia de pesos corporal de las ratas antes y después del tratamiento en el (grupo II) hubo aumento del tamaños ya que solo se le administro tetracloruro de carbono, con un valor de 5.18 g.
3. El índice hepático para el grupo control positivo 4.79 ± 0.49 , para el grupo control negativo 4.00 ± 0.03 , para el grupo de silimarina 4.18 ± 0.61 y para el grupo del extracto *Laurus nobilis* 4.21 ± 0.65 .
4. El porcentaje del incremento del tejido hepático para el grupo control positivo (tetracloruro de carbono) fue 19,7 %, para el de grupo de silimarina (silimarina + tetracloruro de carbono) fue 4,34% y para el grupo del extracto *Laurus nobilis* (extracto + tetracloruro de carbono) fue 5,21%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Ponz E. La medicina tradicional de los Tacana y Machineri. [libro electrónico]. La Paz: Ediciones: Fundación PIEB; 2005. [Consultado: 13 de Junio de 2017]. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=3XCnbg0o3doC&pg=PA5&dq=importancia+de+plantas+medicinales&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjC9cW495PVAhXDRCYKHWxDMkQ6AEIJDAB#v=onepage&q=importancia%20de%20plantas%20medicinales&f=false>
- 2) Rengifo E y Mejía K. Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonia Peruana. [libro electrónico]. Lima: Editor: Enrique Uldemolins; 1995. [Consultado: 13 de Junio de 2017]. Disponible en:
<http://www.iiap.org.pe/Upload/Publicacion/L017.pdf>
- 3) Gallegos Z. Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador [Revista] An. Fac. med; 2016 [Consultado: 22 de Mayo del 2019]. 77 (4): 327-332. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v77n4/a02v77n4.pdf>

- 4) Hoogesteger C. Uso de plantas medicinales. [libro electrónico]. México: Árbol Editorial, S.A de C.V; 1994. [Consultado: 13 de Junio de 2017].
Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=xpYm5NRHY8AC&pg=PA9&dq=importancia+de+plantas+medicinales&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjDo9qWqbzUAhXD2T4KHV8MCOUQ6AEIUTAJ#v=onepage&q=importancia%20de%20plantas%20medicinales&f=false>

- 5) Asqui M. “Actividad hepatoprotectora del extracto de diente de león (*Taraxacum officinale*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con hepatotoxicidad inducida por Tetracloruro de carbono”. [Tesis]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2012. [Consultado: 19 de Junio de 2018]
Disponible en:
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2590/1/56T00367.pdf>

- 6) Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos [Revista] Clínica médica familiar; 2010 [Consultado: 22 de Junio de 2019]. 3 (3): 177-191. Disponible en:
<http://www.revelinmedfam.com/PDFs/006f52e9102a8d3be2fe5614f42ba989.pdf>

- 7) Olivera L. “Efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de overo *cordia lutea* en la toxicidad hepática inducida por paracetamol en ratas holtzman

macho”. [Tesis]. Perú: Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2018.
[Consultado: 22 de Mayo de 2018] Disponible en:

<http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2035/Tesis%20-%20LIZ%20BEYDI%20OLIVERA%20RISCO.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

- 8) Akerreta S; Calvo I; Cavero R. Sabiduría popular y Plantas curativas. [libro electrónico]. Madrid: Ediciones Integralia S.L la casa natural; 2013.
[Consultado: 13 de Junio de 2017]. Disponible en:

https://books.google.com.pe/books?id=cupPCgAAQBAJ&pg=PT170&dq=usos+medicinales+de+la+planta+laurus+nobilis&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEWj_rqfetLzUAhVMHT4KHdxFD0MQ6AEILDAC#v=onepage&q=usos%20medicinales%20de%20la%20planta%20laurus%20nobilis&f=false

- 9) Sellar W. Guía De Aceites Esenciales. [libro electrónico]. Madrid: Editorial EDAF, S.L; 1996. [Consultado: 13 de Junio de 2017]. Disponible en:

<https://books.google.com.pe/books?id=8BFteAeyXroC&printsec=frontcover&dq=Guia+De+Aceites+Esenciales,+Volumen+9&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEWj2iviiwrzUAhVEID4KHXD0AEUQ6AEIJDA#v=onepage&q=laurel&f=false>

- 10) Ara A. 40 Plantas Medicinales. [libro electrónico]. Madrid: Editorial EDAF, S.L; 1994. [Consultado: 21 de Junio de 2017]. Disponible en:

<https://books.google.com.pe/books?id=b0VySl0biKoC&pg=PA63&dq=el+efecto+hepatoprotector+de+una+planta&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjAwp247s3UAhVL1CYKHTg9AnwQ6AEIMjAD#v=onepage&q=el%20efecto%20hepatoprotector%20de%20una%20planta&f=false>

- 11) Draco R y Niessen N. El secreto de la vida a base de las plantas. [libro electrónico]. Colombia: Penguin Random House Grupo Editorial Colombia; 2015. [Consultado: 21 de Junio de 2017]. Disponible en:

<https://books.google.com.pe/books?id=Fn6cCgAAQBAJ&pg=PT26&dq=beneficios+de+la+hoja+de+laurel&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwilgJax6c3UAhWBZyYKHbxAaIQ6AEIKzAC#v=onepage&q=beneficios%20de%20la%20hoja%20de%20laurel&f=false>

- 12) Centurión J. Efecto antibacteriano in vitro del aceite esencial de *Laurus nobilis* “laurel” sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 [Tesis]. Perú: Universidad privada Antenor Orrego; 2017. [Consultado: 28 de Junio de 2017] Disponible en:

http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2580/1/RE_MED.HUMA_J_HONATAN.CENTURION_EFECTO.ANTIBACTERIANO.IN.VITRO.DEL.ACEITE.ESENCIAL_DATOS.pdf

- 13) Calle M. Control de la germinación in vitro de *Araujia sericifera* con aceites esenciales de *Laurus nobilis*, *Myrtus communis*, *Citrus sinensis* y *Citrus*

limon. [Tesis]. Valencia: Universidad Politécnica De Valencia; 2010.

[Consultado: 28 de Junio de 2017] Disponible en:

https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/11348/Control_de_la_germinaci%C3%B3n.pdf

- 14) Valdés R. Uso potencial de aceites esenciales de *Cymbopogon citratus* y *Laurus nobilis* para el control de *Myzus persicae* en lechuga bajo cubierta.

[Tesis]. Argentina: universidad Nacional de la Plata. [Consultado: 28 de Junio de 2017] Disponible en:

http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/59112/Documento_completo.pdf-PDFA1b.pdf?sequence=3

- 15) Chuquitarqui L y Valdivia F. “Estudio fitoquímico preliminar y evaluación del efecto diurético del extracto de *Laurus nobilis* “Laurel” en animales de experimentación”. [Tesis]. Perú: Universidad Católica de Santa María; 2013.

[Consultado: 28 de Junio de 2017] Disponible en:

<https://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/UCSM/3850/65.1466.FB.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- 16) Hernández I. Extracción y caracterización fisicoquímica de la oleorresina de la hoja de laurel (*Litsea guatemalensis* Mez.) A nivel laboratorio, utilizando tres concentraciones de solvente. [Tesis]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2009. [Consultado: 28 de Junio de 2017] Disponible en:

http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08_1122_Q.pdf

- 17) Carter M. y Weber T. Reflexología de la mano - Clave para una salud perfecta. [libro electrónico]. Barcelona: Editorial Paidotribo; 2004. [Consultado: 10 de Julio de 2017]. Disponible en:

<https://books.google.com.pe/books?id=ZQRT0igwxhwC&pg=RA1PA289&dq=el+higado&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwjMxKTOWIbVAhWDYVAKHUo6BWkQ6AEIMzAE>

- 18) Segarra E. Fisiología de los aparatos y sistemas. [libro electrónico]. Cuenca: Editorial Universidad de Cuenca; 2006. [Consultado: 10 de Julio de 2017]. Disponible en:

<https://books.google.com.pe/books?id=4wWXYal1ubAC&pg=PA98&dq=fisiologia+del+higado&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwj5ML3wIbVAhWLI1AKHRqFCwoQ6AEIIDA#v=onepage&q=fisiologia%20del%20higado&f=false>

- 19) Junquera C. Ales M. Ania J. Silva L. Fernández V. Caballero A. et al. Auxiliares de Enfermería Del Servicio de Salud de Castilla Y León - Temario volumen III. [libro electrónico]. España: Editorial MAD; 2005. [Consultado: 10 de Julio de 2017]. Disponible en:

https://books.google.com.pe/books?id=iBUKwDB3aX4C&pg=PA182&dq=funciones+del+higado&hl=es&sa=X&sqi=2&redir_esc=y#v=onepage&q=funciones%20del%20higado&f=false

- 20) Tejada, F. Hepatotoxicidad por Fármacos. [Revista en línea] Clínica de Medicina de Familia; 2010 [Consultado: 10 de Julio de 2017]. Vol. 3 (3).

Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2010000300006

- 21) Gómez, U. Agudelo, Y. Berrouet Mejía, Marie Claire. Escobar, I. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos [Revista en línea] Iatreia; 2008 [Consultado: 10 de Julio de 2017]. 21 (1): 41-48. Disponible en:

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180513861005>

- 22) Encinas, A. Pulido, L. Fernández, M. Cano, J. Factores asociados a la hepatotoxicidad por fármacos [Revista en línea] Elsevier; 2001 [Consultado: 10 de Julio de 2017]. 37 (9): 390-394. Disponible en:

<http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?idApp=UINPBA00004N&pii=13013885&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es>

- 23) Chávez, E. Hepatotoxicidad por fármacos [Revista en línea] Biomédica Revisada Por Pares; 2006 [Consultado: 10 de Julio de 2017]. 6 (11). Disponible en:
<https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1977>
- 24) Olivera G. "Estudio del efecto protector y/o regenerador del aceite de Emú (*Dromiceius oil*) sobre el daño celular agudo inducido por tetracloruro de carbono en células hepáticas de ratas". [Tesis]. Chile: Universidad Austral de Chile; 2008. [Consultado: 19 de Junio de 2018] Disponible en:
<http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2008/fco.48e/doc/fco.48e.pdf>
- 25) Castro, X. Silimarina: Regenerador hepático por excelencia en la avicultura comercial. [Revista] De Ciencias Veterinarias; 2009 [Consultado: 10 de Julio de 2017]. 25 (3): 7. Disponible en:
<http://repebis.upch.edu.pe/articulos/rev.cienc.veter/v25n3/a2.pdf>
- 26) Jiménez, M y Gutiérrez, G. Efecto hepatoprotector de plantas medicinales y compuestos naturales contra el daño provocados por fármacos antituberculosos. [Revista] Científica de América Latina y el Caribe, España y Portugal; 2015 [Consultado: 10 de Julio de 2017]. 46 (3): 6-15. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/html/579/57945705002/>

27) Limaylla M. Perfil bioquímico hepático en pacientes ambulatorios de consultorios externos de dermatología del hospital militar central con tratamiento antimicótico oral, de setiembre 2007 a marzo 2008. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012. [Consultado: 19 de Junio de 2018] Disponible en:

http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/2595/Limaylla_1_m.pdf?sequence=1&isAllowed=y

28) Fernández E. Juan E. Moreno I. Moreno M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. [Revista] Medicina & Laboratorio; 2008 [Consultado: 19 de Junio de 2018]. 14 (11-12): 533-545. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl0811-12c.pdf>

29) Hernández R y Gally M. Plantas medicinales. [libro electrónico]. México: Editorial Pax México; 1981. [Consultado: 10 de Julio de 2017]. Disponible en:

<https://books.google.com.pe/books?id=PwvTUCE6mIC&pg=PA111&dq=descripcion+del+laurus+nobilis&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwimlZ6TpPHUAhWKWT4KHQ9FBf8Q6AEIIDAA#v=onepage&q=descripcion%20del%20laurus%20nobilis&f=false>

- 30) Lifchitz A. Plantas medicinales / medicinal plants. [libro electrónico]. Buenos Aires: Editorial Kier; 2006. [Consultado: 10 de Julio de 2017]. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=UF3MBUQp62MC&pg=PA119&dq=planta+medicinal+laurus+nobilis&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiFk73Gp_HUAhWCwj4KHba6AbAQ6AEIJjAB#v=onepage&q=planta%20medicinal%20laurus%20nobilis&f=false
- 31) Instituto de España. Anales de la Real Academia de Medicina. [libro electrónico]. Madrid: Real Academia Nacional Medicina; 1884. [Consultado: 10 de Julio de 2017]. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=EXozv11YamAC&pg=PA511&dq=principios+activos+del+laurus+nobilis&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=principios%20activos%20del%20laurus%20nobilis&f=false
- 32) Ciarlotti F. Medicina Ayurveda: Tomo II. [libro electrónico]. Buenos Aires: Ediciones LEA S.A; 2016. [Consultado: 10 de Julio de 2017]. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=UDrZDgAAQBAJ&pg=PT325&dq=principios+activos+del+laurus+nobilis&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=principios%20activos%20del%20laurus%20nobilis&f=false
- 33) Canelo P y Mendoza Y. “Efecto hepatoprotector del extracto acuoso liofilizado de Curcuma longa L. en daño hepático agudo inducido por tetracloruro de carbono en ratas albinas. [Tesis]. Perú: Universidad Nacional

de la Amazonia Peruana; 2017. [Consultado: 22 de Mayo de 2019]
Disponible en:

http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/4879/Piero_Tesis_Titulo_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- 34) Jauregui P y Martínez C. Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Ocimum basilicum* L. "albahaca morada" en *Rattus norvegicus* variedad sprague dawley "ratas" intoxicados con tetracloruro de carbono. [Tesis]. Perú: Universidad Nacional de San Agustina de Arequipa; 2015. [Consultado: 22 de Mayo de 2019] Disponible en:

<http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/385/M-21332.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- 35) Gonzales R. Eugenol: propiedades farmacológicas y toxicológicas. Ventajas y desventajas de su uso. [Revista] Cubana Estomatóloga; 2002 [Consultado: 10 de Julio de 2017]. Volumen 39 (03). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200005

- 36) Huamán O., Sandoval M., Béjar E., Huamán Z., Tarazona V. Efecto de los extractos acuoso e Hidroetanólico de hojas de *Bixa orellana* (achiote) sobre los indicadores no enzimáticos de la hepatotoxicidad por paracetamol, en ratas. Rev An Fac Med. [Revista en línea]. [Consultado el 22 de Mayo de 2019]. 74 (4): 279 – 89; 2013. Disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v74n4/a03v74n4.pdf>

ANEXOS

ANEXO 01

Certificado de determinación taxonómica de la planta *Laurus nobilis*



Herbarium Truxillense (HUT)

Universidad Nacional de Trujillo
Facultad de Ciencias Biológicas
Jr. San Martín 392, Trujillo - Perú



Constancia N 54 – 2017- HUT

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

División : Angiospermae
Clase : Dicotyledoneae
Subclase : Archychlamydeae
Orden : Laurales
Familia : Lauraceae
Género : **Laurus**
Especie : **L. nobilis** L.

Muestra alcanzada a este despacho por MARÍA DEL ROSARIO VALDERRAMA VILCHEZ, identificado con DNI N° 70120776, con domicilio legal Cruce de Santa AA. HH. Las Palmeras Mz. B Lt: 12; estudiante procedente de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, cuya determinación taxonómica servirá para la para la realización del proyecto de investigación para optar el grado de Bachiller: "Efecto Hepatoprotector del extracto acuoso de hoja *Laurus nobilis* en *Rattus rattus* var. albinus con intoxicación hepática inducida por Paracetamol".

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 14 de Julio del 2017




Dr. JOSÉ MOSTACERO LEON
Director del Herbario HUT

cc. Herbario HUT

E- mail: herbariumtruxillensehut@yahoo.com

ANEXO 02

DETERMINACIÓN DEL EFECTO HEPATOPROTECTOR

Imagen N° 01:

Preparación del extracto hidroalcoholico *Laurus nobilis* (Laurel)

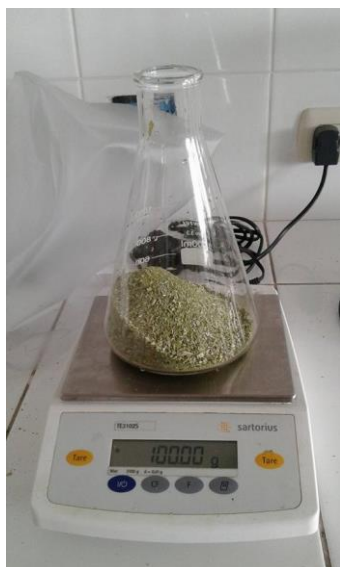


Imagen N°02:

Preparación de silimarina



Imagen N°03:

Preparación del tetracloruro de carbono (CCl₄)



Imagen N°04:

Administración del tratamiento a las ratas por vía oral (sonda orogastrica)



Imagen N°05:

Extracción de sangre



Imagen N°06:
Extracción del hígado



Imagen N°07:

Pesado de hígados



Imagen N°8:

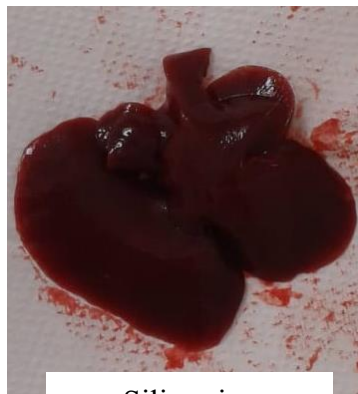
Comparación de los hígados tratados



Blanco



CCl4



Silimarina



Laurus nobilis 200 mg

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%

INDICE DE SIMILITUD

12%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.uladech.edu.pe

Fuente de Internet

12%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 4%

Excluir bibliografía

Activo