

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL NUTRICIÓN HUMANA



**“EVALUACIÓN DEL EFECTO HEPATOPROTECTOR
DEL ZUMO DE *Smallanthus sonchifolius* (YACÓN), EN
RATAS ALBINAS WISTAR CON INTOXICACIÓN
HEPÁTICA INDUCIDA POR PARACETAMOL, PUNO
2016”**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO EN NUTRICIÓN HUMANA

PRESENTADO POR:

**RUTH NOEMI MACHACA CALCINA
AGUSTINA QUISPE CJUNO**

PUNO-PERÚ

2016

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL NUTRICIÓN HUMANA

“EVALUACIÓN DEL EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL
ZUMO DE *SMALLANTHUS SONCHIFOLIUS* (YACÓN), EN RATAS
ALBINAS WISTAR CON INTOXICACIÓN HEPÁTICA INDUCIDA
POR PARACETAMOL, PUNO 2016”

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO EN NUTRICIÓN
HUMANA

PRESENTADO POR:
AGUSTINA QUISPE CJUNO.
RUTH NOEMI MACHACA CALCINA.

SUSTENTADO EL 05 DE ENERO DEL 2017

APROBADA POR EL JURADO REVISOR CONFORMADO POR:

PRESIDENTE:


.....
M.Sc. JOSE DAVID VELEZVIA DIAZ

SEGUNDO MIEMBRO:


.....
Lic. GLADYS TERESA CAMACHO OSINAGA

PRIMER MIEMBRO:


.....
Ing. WILLIAM EDUARDO ZENTENO ZENTENO

DIRECTOR DE TESIS:


.....
M.Sc. WILBER PAREDES UGARTE

Área: Dietoterapia

Tema: Interacción fármaco nutriente

AGRADECIMIENTO

A Dios y a la “vida” que han permitido conocernos y fomentar nuestra amistad, sin la cual no hubiera sido posible llevar adelante esta larga y ardua tarea.

Con inmensa gratitud a quienes hicieron posible la consolidación del presente trabajo:

A nuestros padres porque han estado siempre guiándonos, dándonos todo su amor y apoyo desde el inicio de nuestra existencia.

A la Universidad Nacional del Altiplano por brindarnos la oportunidad de formarnos en esta casa de estudios.

A los docentes de la Escuela Profesional de Nutrición Humana, por sus enseñanzas, paciencia y sabios consejos.

A nuestro asesor/director M.Sc Wilber Paredes Ugarte por la destacada dirección y asesoría en la elaboración del presente trabajo de investigación.

A nuestros amigos que colaboraron activamente y con entusiasmo.

Al Señor Herbert encargado del laboratorio Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela Profesional de Nutrición Humana de la Universidad Nacional del Altiplano Puno.

Agustina y Ruth

DEDICATORIA

ESTE PROYECTO ESTA DEDICADO A:

A Dios por darme la vida para cumplir mis sueños, y quiero mostrar, de forma muy especial, mi gratitud a toda mi familia y en especial a mi padre Justo que en paz descanse y a mi madre Gumercinda Hermilia que con su esfuerzo y apoyo hicieron que la misma se cumpliera en el mejoramiento de mi superación profesional..

A mis hermanos y amigos, por acompañarme en todos los momentos de mi vida, y por aguantarme en estos años difíciles, teniendo siempre palabras de ánimo.

Agustina Quispe Cjuno

Gracias a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor. A mi padre, que siempre lo he sentido presente en mi vida. Y sé que está orgullosa de la persona en la cual me he convertido. A mi madre Teresa por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor. A mis hermanos, que con sus consejos me han ayudado a afrontar los retos que se han presentado a lo largo de mi vida y a mis familiares y a todos aquellos que participaron directa o indirectamente en la elaboración de esta tesis.

¡Gracias a ustedes!

Ruth Noemí Machaca Calcina

INDICE

RESUMEN	
I. INTRODUCCION	1
1.1 JUSTIFICACIÓN	3
1.2 HIPOTESIS DEL TRABAJO	3
1.3 OBJETIVO GENERAL	4
1.4 OBJETIVOS ESPECIFICOS	4
II. REVISIÓN DE LITERATURA	5
2.1 ANTECEDENTES DEL PROYECTO	5
2.1.1 A NIVEL INTERNACIONAL.....	5
2.1.2 A NIVEL NACIONAL.....	6
2.1 YACÓN	9
2.1.1 ORIGEN.....	9
2.1.2 Antecedentes Históricos del Yacón.....	10
2.1.3 Clasificación Taxonómica.....	11
2.1.4 Variabilidad de cultivares.....	11
2.1.5 Morfología.....	12
2.1.6 Distribución geográfica.....	13
2.1.7 Producción nacional.....	13
2.1.8 Composición química y nutricional.....	18
2.1.9 Usos del yacón en la medicina tradicional.....	20
2.3 HÍGADO	21
2.3.1 Anatomía hepática.....	21
2.3.2 Histología hepática.....	22
2.3.3 Fisiología del hígado.....	23
2.3.4 Funciones del hígado.....	24
2.3.5 Enzimas hepáticas.....	26
2.4 HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS	28
2.4.1 Metabolismo hepático de las drogas.....	29
2.4.2 Clasificación de hepatotoxicidad.....	34
2.4.3 Compuestos hepatotóxicos.....	35
2.5 PARACETAMOL	36
2.5.1 Mecanismo de acción del paracetamol.....	36
2.5.2 Manifestaciones clínicas.....	37
2.5.3 Contraindicaciones del paracetamol.....	37
2.5.4 Trastornos histopatológicos por paracetamol.....	38
2.6 ACTIVIDAD HEPATOPROTECTORA	38

2.6.1 Polifenoles.....	38
2.6.2 Complejo B	40
2.6.3 Vitamina C.....	40
2.6.4 Vitamina E.....	41
2.7 Ratas wistar (<i>Rattus Novergicus</i>).....	41
2.7.1 Clasificación taxonómica	41
2.7.2 Descripción de la especie.....	42
2.7.3 Medidas	42
2.7.4 Ciclo reproductivo	43
2.7.5 Tamaño de la camada	43
2.7.6 Hábitos alimenticios.....	43
III. MATERIALES Y MÉTODOS	44
3.1 Tipo y método de estudio:.....	44
3.2 Ámbito de estudio.....	44
3.3 Población y muestra de investigación:.....	44
3.4 Operacionalización de variables:	45
3.5 Métodos, técnicas, instrumentos de recolección de datos.....	45
3.5.1 Primera etapa: Intoxicación hepática con paracetamol.....	45
3.5.2 Segunda etapa: Tratamiento con el zumo de yacón a en ratas.....	48
3.6 Determinación de los marcadores hepáticos	51
3.7 Recursos necesarios	53
3.8 DISEÑO EXPERIMENTAL.....	54
3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS	54
3.10 DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	55
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	56
4.1 NIVELES DE DESHIDROGENASA LÁCTICA (LDH) Y TRANSAMINASA GLUTAMICA PIRUVICA (TGP) EN RATAS EXPERIMENTALES.	56
4.2 EFECTO DEL ZUMO DE YACÓN CONSUMIDAS POR LAS RATAS ALBINAS HEMBRAS EN LOS MARCADORES HEPÁTICOS (LDH Y TGP).	67
V. CONCLUSIONES	73
VI. RECOMENDACIONES.....	74
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	75

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Anatomía del hígado	22
Figura 2. Metabolismo de fármacos en el hígado.....	31
Figura 3. Obtención del zumo de yacón	48

ÍNDICE DE GRAFICOS

Grafico 1. Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) en ratas del grupo experimental 1 en comparación con el grupo control	56
Grafico 2. Niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) en ratas del grupo experimental 1 en comparación con el grupo control.....	57
Grafico 3. Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) en ratas del grupo experimental 2 en comparación con el grupo control	58
Grafico 4. Niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) en del grupo experimental 2 en comparación con el grupo control	60
Grafico 5. Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) en ratas del grupo experimental 3 en comparación con el grupo control	61
Grafico 6. Niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) en ratas del grupo experimental 3 en comparación con el grupo control.....	62
Grafico 7. Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) en ratas del grupo experimental 4 en comparación con el grupo control	63
Grafico 8. Niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) en ratas del grupo experimental 4 en comparación con el grupo control.....	64
Grafico 9. Comparación de los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) de los cinco grupos experimentales	65
Grafico 10. Comparación de los niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) de los cinco grupos experimentales	66
Grafico 11. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas Albinas hembras en el marcador hepático deshidrogenasa láctica.....	69

Grafico 12. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático transaminasa glutámica Pirúvica.....	71
---	----

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Superficie y producción de yacón por departamento.....	16
Cuadro 2. Comparativo de producción de cultivos TM (2014).....	16
Cuadro 3. Producción de la raíz de yacón en la región Puno.....	17
Cuadro 4. Composición de 100g de Yacón, porción comestible.....	19
Cuadro 5. Operacionalización de variables	45
Cuadro 6. Alimentos contenidos en la alimentación restringida moderada.....	46
Cuadro 7. Definiciones de grupos experimentales	50
Cuadro 8. Preparación de batería de tubos.....	52
Cuadro 9. Preparación de batería de tubos.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático deshidrogenasa láctica (ANOVA).....	67
Tabla 2. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático deshidrogenasa láctica (Prueba de comparación múltiple de TUKEY)	68
Tabla 3. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador transaminasa glutámica pirúvica (ANOVA).	69
Tabla 4. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático transaminasa glutámica pirúvica (Prueba de comparación múltiple de TUKEY)	70

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Constancia	82
Anexo 2. Ficha de control	83

Anexo 3. Niveles de LDH y TGP	84
Anexo 4. Promedio de los niveles de LDH y TGP	85



RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto hepatoprotector del zumo de *Smallanthus sonchifolius* (Yacón), en ratas albinas Wistar con intoxicación hepática inducida por paracetamol. Se utilizaron 25 ratas albinas Wistar, hembras adultas con un peso comprendido entre 180 a 250 g, los cuales se dividieron en cinco grupos de 5 animales cada uno. El estudio es de tipo experimental y se usó la prueba estadística Análisis de la Varianza o análisis multivariado para medir el efecto hepatoprotector del zumo de yacón. El trabajo estuvo dividido en 2 etapas: En la primera etapa se administró analgésico paracetamol para producir una intoxicación hepática a las ratas, se dividieron en cinco grupos: grupo control, grupo experimental 1, grupo experimental 2, grupo experimental 3 y grupo experimental 4, se realizó la muestra basal de Transaminasa glutámica pirúvica (TGP) teniendo entre 4.4 a 5 Unidades por litro (U/L) y Deshidrogenasa láctica (LDH) teniendo entre 115 a 192 Unidades por litro (U/L). Posteriormente se continuó con la intoxicación hepática durante 15 días con paracetamol 500 mg/kg (grupos experimentales 1 y 2) y con paracetamol 750 mg/kg (grupos experimentales 3 y 4), y se tomó la segunda muestra de TGP teniendo entre 46 a 56 U/L y LDH entre 300 a 500 U/L. En la segunda etapa se empezó el tratamiento donde se administró el zumo de yacón a base de la pulpa de yacón 2.5 ml/kg (grupos experimentales 01 y 03) y 5 ml/kg (grupos experimentales 02 y 04), durante 30 días más una alimentación restringida moderada (se restringió en torno al 30 % de la ingesta diaria (unos 12 – 16 g frente a los 17- 20 g/ día en la alimentación ad libitum, para rata) y agua. Al análisis de varianza ($p=0,0001$), por lo que se acepta la hipótesis alterna donde indica que el zumo de *Smallanthus sonchifolius* (yacón) tiene efecto hepatoprotector, también existe diferencias entre los tratamientos y cantidad de dosis de zumo de yacón. En la prueba de Tukey a una intoxicación alta de paracetamol el efecto hepatoprotector del zumo de yacón fue alta. El zumo de yacón de variedad blanco a una cantidad de 5 ml/ kg de peso presenta mayor efecto hepatoprotector.

Palabras clave: Hepatoprotector, paracetamol, yacón, intoxicación hepática.

SUMMARY

This research aimed to evaluate the hepatoprotective effect of juice yacon (Yacon) in albino Wistar rats with acetaminophen-induced liver toxicity.

25 Wistar albino rats, adult females weighing between 150-200 g, which were divided into five groups of 5 animals each were used. The study is experimental and statistical t-student test was used to measure the hepatoprotective effect of yacon juice. The work was divided into two stages: the first stage where painkiller paracetamol was administered to produce liver poisoning rats were divided into five groups: control, experimental group 1 experimental group 2 experimental group 3 and experimental Group 4 group, basal glutamic pyruvic transaminase sample (TGP) having from 4.4 to 5 units per liter (U/L) and lactic dehydrogenase (LDH) having between 115-192 units per liter (U/L) was performed. Subsequently continuing with liver toxicity for 15 days with paracetamol 500 mg/kg (experimental groups 1 and 2) and acetaminophen 750 mg/kg (experimental groups 3 and 4), and the second sample TGP having between 46 took 56 U/L and LDH 300 to 500 U/L.

In the second stage treatment where juice yacon administered based pulp yacon 2.5 ml/kg (experimental groups 01 and 03) and 5 ml/kg (experimental groups 02 and 04) began, for 30 days a moderate restricted feeding (restricted around 30% of the daily intake (about 12 to 16 grams compared to 17- 20 g/day in the diet ad libitum for rat) and water. The analysis of variance, $p=0.0001$ which accepts the hypothesis toggles indicating that the juice of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) has hepatoprotective effect, there is also differences between the treatments and number of doses of the juice of yacon. In the TUKEY test at a intoxication of acetaminophen high on the hepatoprotective effect of the juice of yacon has to be high. Juice variety yacon white to a quantity of 5 ml / kg of weight presents stronger hepatoprotective effect.

Keywords: Hepatoprotector, paracetamol, yacon, liver toxicity

I. INTRODUCCION

Las enfermedades hepáticas de evolución crónica degenerativa, constituyen una de las causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, siendo la hepatitis viral de más alta endemicidad en nuestro país y la cirrosis hepática. La sobredosis por paracetamol es la causa principal de insuficiencia hepática aguda. En una revisión retrospectiva sobre los casos de intoxicación por acetaminofén realizada por 10 años en Canadá se obtuvo que, de 1543 pacientes, un 4.5% desarrollaron hepatotoxicidad y que 15 pacientes murieron durante la administración. Se observó además que factores de riesgo para la toxicidad incluye la sobredosis no intencional, el abuso del alcohol y la enfermedad hepática subyacente. Las enfermedades hepáticas tienen una importante prevalencia en Latinoamérica, de una manera similar a lo que ocurre en el resto del mundo (8).

En el Perú según el análisis de la situación de salud, la cirrosis hepática es causa significativa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Y ciertas otras enfermedades crónicas del hígado, tienen una tasa de mortalidad de 21,3 por 100 000 habitantes, ocupando el noveno lugar, en orden de magnitud entre las defunciones generales, y es la segunda causa de muerte entre defunciones registradas para el grupo etáreo de 20 a 65 años (8).

El hombre puede ingerir para contrarrestar las alteraciones en los mecanismos de defensa antirradicalarios en el hígado, siendo estos agentes llamados hepatoprotectores (yacón, tuna, boldo, perejil, diente león).

Son innegables los beneficios que lleva a la salud humana el mantener una dieta elevada en frutas y verduras, beneficios que se atribuyen principalmente al poder antioxidante de los nutrientes y fitoquímicos (fitonutrientes) presentes en ellos. Ciertos alimentos como las raíces del yacón que contienen una alta cantidad de polifenoles, alrededor de 200mg/100g de materia fresca comestible, como es el ácido clorogénico y al menos cuatro fenoles solubles derivados del ácido cafeico. Otros compuestos reportados con actividad antioxidante son el triptófano, la quercetina, el ácido ferúlico y el ácido gálico los cuales podrían ejercer efectos benéficos en aquellas enfermedades que generan o son generadas por estrés oxidativo.

El objetivo del estudio es evaluar si el zumo de *Smallanthus sonchifolius* (Yacón), variedad blanca, si presenta efecto hepatoprotector frente al consumo de paracetamol a dosis altas.

A continuación, se detalla el contenido del trabajo de investigación.

En el Ítem I, se presenta introducción, planteamiento de problemas, justificación, hipótesis y objetivos; el ítem II, se detalla la revisión de los antecedentes y marco teórico en el cual describe conceptos de temas relacionadas a esta investigación; el ítem III, refiere al diseño metodológico utilizado, tanto los métodos, técnicas e instrumentos aplicados; el ítem IV, en donde se presenta y se discute los resultados finales de la investigación; el ítem V, se presenta las conclusiones; el ítem VI, se presenta las recomendaciones y por último el ítem VII, se presenta las referencias bibliográficas.



1.1 JUSTIFICACIÓN

El presente estudio se realizó con el propósito de encontrar una forma de lograr el tratamiento de la intoxicación hepática producida por el consumo de altas dosis mayores a 2 a 3 gramos diarios repartidos en 3 a 4 dosis, así mismo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), empleando las propiedades hepatoprotectores del yacón.

El paracetamol es un medicamento muy popular, con propiedades contra el dolor y la fiebre, que puede conseguirse en las farmacias sin receta médica.

El paracetamol es eficaz y seguro a las dosis terapéuticas recomendadas siempre que se observen algunas precauciones, pero al mismo tiempo, pertenece a un grupo de fármacos (muy reducido hoy en día) que al ser consumidos a dosis mayores de las que se recomiendan, pueden ser tóxicos para el hígado (31).

En los Estados Unidos constituye una de las principales causas de insuficiencia hepática, siendo responsable de más de 56.000 casos de visitas a urgencias, 2.600 hospitalizaciones y 450 muertes al año (30).

Conociendo las propiedades nutricionales y funcionales del yacón ya que contiene una alta cantidad de polifenoles alrededor 200mg/100g de materia fresca (como ácido clorogénico, ácido cafeico y sus derivados), las que actúan en la desintoxicación hepático actuando como antioxidante de tal manera q previenen o protegen el tejido hepático y células hepáticas.

1.2 HIPOTESIS DEL TRABAJO

El zumo de *Smallanthus sonchifolius* (yacón), tiene efecto hepatoprotector en ratas inducida por intoxicación con paracetamol.

1.3 OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el efecto hepatoprotector del zumo de *Smilax szechuanensis* (Yacón), en ratas albinas Wistar con intoxicación hepática inducida por paracetamol.

1.4 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1.- Inducir la intoxicación hepática (enzimas: TGP y LDH) por paracetamol (500 mg y 750 mg).
- 2.- Medir el efecto hepatoprotector (enzimas: TGP y LDH) del zumo de *Smilax szechuanensis* (Yacón), en ratas con intoxicación hepática inducida por paracetamol (2.5ml y 5ml).



II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES DEL PROYECTO

A continuación se presenta estudios realizados a nivel internacional y nacional, que se encuentran relacionados con el presente estudio.

2.1.1 A NIVEL INTERNACIONAL

ASQUI M., 2012, experimentó en ratas divididas en 3 grupos: GA, GB, GC quienes recibieron el extracto, a una concentración de 100%, 50% y 25% respectivamente por 9 días, al octavo día administró tetracloruro de carbono. Realizó pruebas de ASAT y ALAT y extrajo los hígados para el análisis histopatológico. Para el análisis de datos utilizó el test ANOVA. En la prueba de ASAT y ALAT en el grupo GA elevaron en un promedio de 6,81% del valor normal; GB aumentó un 51,71% y GC0 un 67,37%. En el examen histopatológico el GA tuvo 40% de destrucción hepática, GB 90% y GC 95%. En el análisis estadístico comprobó que las transaminasas están en proporción directa con la destrucción hepática. El diente de león es hepatoprotector ya que en las pruebas de transaminasas y en el examen histopatológico evidenció un leve daño hepático con dosis altas del extracto (1).

VELOZ D., 2013, utilizaron ratas divididas en 3 grupos denominados: GA, GB, GC quienes recibieron el extracto, a una concentración de 100%, 66% y 33% respectivamente por 9 días, al séptimo día administró paracetamol. Realizó pruebas de (ASAT) y (ALAT) y extrajo los hígados para el análisis histopatológico. Para el análisis de datos utilizó el test ANOVA. En la prueba de ASAT y ALAT en el grupo GA elevaron en un promedio de 0,7% del valor normal; GB aumentó un 46% y GC un 85,7%. En el examen histopatológico el GA tuvo 10% de destrucción hepática, GB 50% y GC 85%. En el análisis estadístico comprobó que las transaminasas están en proporción directa con la destrucción hepática. El Boldo es hepatoprotector ya que en las pruebas de transaminasas y en el examen histopatológico evidenció un leve daño hepático con dosis altas del extracto (2).

BERMUDEZ D., et al., 2014, emplearon ratones adultos machos NMRI a los que administró por vía oral extractos blandos de la planta a dosis de 200 mg/kg y 400 mg/kg, tres días consecutivos previos a la inducción de la

hepatotoxicidad. Los parámetros bioquímicos analizados mostraron diferencias altamente significativas, pero ninguno de los dos grupos presentó un comportamiento similar al grupo control no tratado. No confirmaron alteraciones macroscópicas del hígado. A nivel Microscópico, los grupos en estudio con *Mentha piperita* L. presentaron daños de leves a moderados con diferencias significativas respecto al grupo control no tratado. Puede afirmar que según la evaluación del potencial hepatoprotector del extracto de *M. piperita* L. a las dosis estudiadas no se comportó como agente hepatoprotector (5).

VARGAS N., 2012, Los resultados de la presente investigación mostraron que el extracto fue capaz de inducir la producción de las enzimas del SDAE así como mejorar el IR GSH/GSSG a las 24 y 48 h posteriores a la intoxicación; de igual forma el extracto mostró una elevada actividad antioxidante con un porcentaje de reducción del $86.91 \pm 7.93\%$ valor marcadamente diferente de los controles. La segunda parte del estudio confirmó el efecto hepatoprotector que ejerció el extracto pero además la actividad de los principios activos fue aún más notable, al reducir significativamente los marcadores de lesión AST, ALT y BILT. En conclusión, el extracto y los principios activos de *G.shiedeanum* poseen elevada actividad antioxidante y ejercen un poderoso efecto hepatoprotector lo cual sugiere la continuación de estudios moleculares pertinentes para dilucidar los mecanismos de acción que ejercen en el organismo frente al daño hepático y así tener bases fundamentadas para hacer una propuesta en el tratamiento de las enfermedades hepáticas (6).

2.1.2 A NIVEL NACIONAL

CABALLERO J., 2014, empleó 48 ratas Holtzman machos adultos de 2 meses de edad, con peso de $225 \pm 24.7g$. Utilizaron las almendras de semillas de Cucurbita maxima (zapallo macre). Las ratas fueron distribuidas de forma aleatoria en seis grupos ($n=8$). Los cuales recibieron los siguientes tratamientos, por diez días, vía peroral: grupos I y II: suero fisiológico 10ml/kg; grupo III: silim arina 100mg/kg; grupo IV: 50mg/kg; grupo V: 300mg/kg y grupo VI: 800mg/kg de suspensión de almendra de semilla, Cucurbita maxima. Al sexto día de tratamiento los grupos del II al VI recibieron paracetamol a 400mg/kg vía peroral, con una hora de diferencia del tratamiento anterior, hasta completar los diez días. La suspensión de la almendra de semilla de Cucurbita

maxima (zapallo macre) ejerce un efecto hepatoprotector, esto se evidencia en los indicadores enzimáticos (ALT y AST), albúmina, proteínas totales y TBARS en hígado. Histopatológicamente, observó signos de necrosis con la administración solo de paracetamol y en el grupo tratado además con la suspensión de semilla mostró una restauración de las lesiones histopatológicas inducidas por paracetamol. Conclusiones: La almendra de semilla de Cucurbita maxima (zapallo macre) ejerce un efecto hepatoprotector (7).

SÁNCHEZ A., SOTOMAYOR G., 2015, realizaron diseño: analíticos – experimental. Materiales: Utilizaron 36 ratas machos con un peso de 269 g \pm 22 g. Intervenciones: el zumo se obtuvo mediante un extractor casero. La inducción fue realizada con paracetamol a la dosis de 400 mg/kg vía peroral. Principales medidas de resultados: Alanina aminotransferasa (ALT U/L), aspartato amino transferasa (AST U/L), gamma glutamil transferasa (GGT U/L), bilirrubina directa, indirecta y total (mg/L), albumina sérica (g/dL), proteínas totales séricas (g/dL), especie reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS suero nmol/mL e hígado nmol/g) e índice hepático (%). Resultados: la administración del zumo de Opuntia ficus indica “tuna” variedad morada redujo de forma significativa actividad del ALT en los tres grupos tratados, solo en el grupo VI la reducción fue significativa para el AST y GGT, comparados con el grupo II. Los grupos tratados con zumo de tuna V y VI expresaron concentraciones superiores a los encontrados en el grupo II, siendo esto significativo, sin embargo los niveles de proteínas totales no mostraron variaciones significativas entre ellos. Los grupos IV y V expresaron concentraciones menores de bilirrubina total respecto al grupo II, pero sin embargo los niveles de bilirrubina directa en estos grupos fueron del 31,54% y 41,67% respectivamente. Los niveles de TBARS en tejido hepático en los tres grupos tratados con zumo mostraron concentraciones inferiores al grupo II, los mismos resultados se observan en la concentración de TBARS en suero, respecto al grupo II. El índice hepático fue menor en los grupos IV y VI. Conclusiones: el zumo de Opuntia de ficus indica “tuna” variedad morada, presentó efecto hepatoprotector, expresados en vario de los indicadores del daño hepático (8).

TRONCOSO L., GUIJA E., 2007, utilizó 40 ratas de 2 meses de edad, con pesos entre 280 y 320 g, distribuidas aleatoriamente en cuatro grupos de 10

animales cada uno. Todos los grupos recibieron la misma dieta y agua ad libitum, además de los respectivos tratamientos, los cuales fueron administrados por vía oral diariamente, durante 5 días: paracetamol (administrado en una dosis de 200 mg/kg de peso corporal) para inducir la intoxicación hepática y, al mismo tiempo, un hepatoprotector, ya fuera farmacológico (fármaco hepatoprotector (FHP): Purinor) o natural (perejil); además, un grupo de paracetamol solo y otro de control. Al término del período experimental, los animales fueron sacrificados. En suero sanguíneo se determinó aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma glutamil transferasa (GGT), grupos sulfhidrilo, proteínas totales y albúmina sérica; y en el homogenizado citosólico de hígado, fracción posmitocondrial, determinó superóxido dismutasa, catalasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, grupos sulfhidrilo, especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) o radicales libres y proteínas. Además, realizó el estudio histopatológico del hígado, para identificar signos de necrosis y signos de regeneración posnecrótica. Principales medidas de resultados: Efecto antioxidante y hepatoprotector del perejil. Resultados: El perejil mostró un mejor efecto hepatoprotector que el FHP, frente a la acción nociva del paracetamol, evaluado por AST, ALT y GGT. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ($p < 0,05$, $p = 0,01$, prueba Kruskal-Wallis) y las TBARS ($p < 0,001$, $p = 0,000$, prueba Kruskal-Wallis) permitieron mostrar que existió diferencia estadísticamente significativa entre todos los grupos. Histopatológicamente, observó signos de necrosis severa con la administración solo de paracetamol y en el grupo al que se administró adicionalmente FHP, no encontrándose mayores cambios en el grupo tratado además con perejil. Conclusiones: El perejil ejerce un mayor efecto antioxidante y hepatoprotector que el FHP. (3)

HUAMÁN O, et al., 2013, ratas machos de 3 meses de edad. Intervenciones: Distribuyó aleatoriamente 35 ratas machos de 3 meses de edad en 5 grupos, que recibieron vía peroral por 10 días: NaCl 0,9% los controles positivo y negativo, silimarina 300 mg/kg, extracto acuoso 500 mg/kg y extracto hidroetanólico 500 mg/kg. Previo ayuno de 24 horas, al quinto día administró paracetamol (400 mg/kg) peroral, excepto al control negativo. Bajo anestesia con éter, realizó punción cardiaca para extraer sangre. Principales medidas de

resultados: Ratio hepático (peso hígado/ peso animal x 100), bilirrubina total (BT), directa (BD) e indirecta (BI), hepatomegalia, especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en hígado y suero. Resultados: El tratamiento con extracto acuoso solo disminuyó los indicadores BT y BI ($p < 0,01$), TBARS en suero ($p < 0,05$) y hubo disminución de la masa hepática de $-13,2\%$ ($p < 0,01$). En el grupo que recibió el extracto hidroetanólico redujo la BT, BI ($p < 0,01$), BD ($p < 0,05$), TBARS en hígado ($p < 0,01$) y la masa hepática $-9,37\%$. Conclusiones: Los extractos acuoso e hidroetanólico de hojas de *Bixa orellana* (achiote) presentarían efecto hepatoprotector frente al paracetamol a dosis tóxica, en ratas (11).

2.1 YACÓN

2.1.1 ORIGEN

El centro de origen del yacón es los andes, se extendió desde las montañas de Perú y Bolivia hacia el norte y hacia el sur del sistema montañoso andino, desde el sur de Colombia al noroeste argentino. El yacón es una raíz, que permaneció oculta del mercado urbano por casi 500 años. Es una planta arbustiva nativa de los andes, domesticada por la población del Tawantinsuyo, muy conocida por la población peruana prehispánica por el dulzor de sus raíces. Existen evidencias arqueológicas (cerámicas, textiles y restos de raíces) sobre el uso del yacón en las culturas Nazca (500 aC-700 dC), Paracas (1500-500 aC), y Mochica (500 aC -700 dC) desarrolladas en la costa peruana (Safford 1917, Yacovleff 1933, O'Neal & Whitaker 1947, Towle 1961 citados por Seminario et al. 2003). En los vestigios de la cultura Candalaria (1-1000 dC) del noroeste argentino se han encontrado también restos arqueológicos de raíces (Zardini 1991 citado por Seminario et al. 2003). El primer registro escrito sobre el yacón data de 1615, cuando el cronista Guaman Poma de Ayala lo incluyó en una lista de 55 cultivos nativos de los Andes. Bernabé Cobo, en 1633, refirió que se consumía como fruta cruda, cuya dulzura aumentaba si se exponía al sol, agregando que duraba muchos días después de ser cosechada, sin malograrse y por el contrario volviéndose más agradable. Además, se describe cómo los españoles adoptaron el consumo del yacón durante sus viajes. Yacovleff, estudioso de esta especie, señala que el yacón se encuentra

en muchos fardos funerarios de Paracas, habiéndose registrado también diseños de sus raíces en tempranas pinturas de la cultura Nazca. Al parecer, en el pasado la distribución de la planta se circunscribió al norte de Argentina, Bolivia, Perú y Ecuador. Sin embargo solo se han encontrado restos arqueológicos de raíces en Perú y Argentina (Salta y Jujuy) (Foy V,Enzio). Como práctica cultural andina durante las celebraciones de la Semana Santa, en algunas regiones de Perú, se consume el yacón en trozos horizontales acompañado de aguardiente de caña y es denominado "fresco de velorio". También era utilizado en rituales durante las festividades del Corpus Christi y el Inti Raymi, que consisten en la fiesta del solsticio de invierno en la tradición andina, donde imploraban que los días dejaran de ser cortos y florecieran los cultivos. El yacón recibe varios nombres. En el norte del Perú también se denomina llacón y llakwash. Con este último nombre se le conoce en Incawasi (Ferreafe, Lambayeque), los nativos bilingües dicen que significa alimento aguanoso. En aymara se le conoce como aricoma o aricama y en quechua, llaqón, llaqún y llaquma. El nombre científico del yacón es *Smallanthus sonchifolius* (Poepp.&Endl). H. Robinson, en 1978, reestableció el género *Smallanthus*(propuesto por Mackenzie en 1933), separándolo del género *Polymnia*. Sus sinónimos botánicos son entonces: *Polymniasonchifolia* (Poepp& J. Endl., descrito en 1845 y *Polymniaedulis* (Wedd, descrito en 1857 citados por Foy V,Enzio). Al inicio del siglo XX fue presentado en Europa en la exhibición en París. Italia realizó estudios serios en 1930, pero desaparecieron en la segunda guerra mundial (12,21).

2.1.2 Antecedentes Históricos del Yacón

Perú, Bolivia y Argentina, son los principales países en donde se ha desarrollado la información histórica del yacón; ya que se ha establecido la presencia de esta raíz en las culturas de Nazca (500aC – 700dC), Paracas (1500 – 500aC) y Mochica (500aC – 700dC), en su cerámica, textiles y en fardos funerarios; de la misma forma en Argentina, asociado a la cultura Candelaria (1 – 1000dC) que se desarrolló en la provincia de Salta, donde existe una localidad llamada "yacones", lo cual es reflejo de su importancia regional (15).

2.1.3 Clasificación Taxonómica

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Asterales

Familia: Asteraceae

Género: *Smallanthus*

Especie: *Sonchifolius*

Nombre científico: *Smallanthus sonchifolius*

Nombres comunes: Jícama, yacón, jiquima, jiquimilla y Polimnia.

Fuente: Rodríguez K y Arteaga R. (2015) (10).

Los nombres que ha recibido a lo largo de la historia, están ligados a las lenguas andinas dominantes en la antigüedad:

- Aricoma o aricona en Aymara, de Bolivia.
- Llaqom, llacum, llacuma, llakuma o yacumpi. En Quechua, en cuya lengua las palabras yacu y unu, significan agua; mientras que yakku es un adjetivo que indica aguachento o insípido.
- Jicama, chicama, shicama, jíquima ó jiquimilla en Ecuador. Al parecer derivados de xicama, término Mexicano que probablemente fue introducido por los españoles al conquistar los Andes.
- En Colombia se conoce como Arboloco y yacón.
- En Europa se conoce como poire de terre (Francés) y yacon strawberry (Inglés).
- Otros nombres andinos son puhe, taraca, jacón, llacoma y racón (21).

2.1.4 Variabilidad de cultivares

VALDERRAMA M., 2005, Cajamarca – Perú, Se estima que en el Perú hay 12 cultivares diferentes de yacón. Los departamentos de Cajamarca, Amazonas y Piura (en el Norte) y Cuzco, Apurímac y Puno (en el sur), concentran la mayor variabilidad. Sin embargo, atendiendo a la clasificación y la forma como los nombran los agricultores, son cuatro los de mayor distribución y cultivo. Las principales características morfológicas de éstos son: “morado” “púrpura”, “amarillo” “intermedio” “crespo”, “Hualqui” “verde claro” “anaranjado”, “moteado” “morado moteado” “checchje” (29).

2.1.5 Morfología

Altura. Planta perenne que mide entre 1 y 3 metros de alto.

Tallos. Cilíndricos, pilosos, ásperos, huecos, de color verde con algunas manchas púrpuras.

Hojas. Enteras, con peciolo, opuestas, de lámina triangular, de base trunca, hastada o cordada (acorazonada). Presentan pilosidad en su superficie.

Raíces. Tiene dos tipos de raíces; fibrosas (fijación y absorción) y reservantes (órganos de interés económico, engrosadas, fusiformes u ovadas y con diferente color de pulpa).

Las raíces reservantes son carnosas, de 3 a 35 (12 en promedio), grandes, alargadas, de forma tuberosa, pulpa dulce, color interno amarillo, color crema, pulpa dulce y jugosa, de aproximadamente 25 cms de longitud por 10 de diámetro, con alto contenido de inulina. El sistema radicular está compuesto además, por un sistema extensivo de delgadas raíces fibrosas, de naturaleza adventicia.

La cepa o corona. Se forma por el engrosamiento de la parte del tallo que está dentro de la tierra y que está unida a las raíces. De este órgano, se obtiene la "semilla" tradicional en forma de porciones de cepa que son los propágulos para la siembra.

Flores. El yacón presenta una inflorescencia que se llama capítulo, el cual está compuesto por dos tipos de flores a) Las femeninas o liguladas que son de color amarillo intenso o anaranjado pálido y están en número de 12 a 16 y b) Las masculinas o tubulares que están muy juntas, en mayor número y ocupan el centro del capítulo (Álvarez, G et al. 2012). Existen varios cultivares de yacón, y dentro de ellas puede existir mayor variabilidad, dependiendo de las condiciones ambientales del lugar de cultivo. La mayor diversidad está en Perú y se ha mantenido por la diversidad cultural, ecológica y por el gran empeño que los centros universitarios y de investigación han otorgado a este producto andino, ligado a sus tradiciones.

Semilla. Es exalbuminosa, ya que el albumen ha desaparecido y las sustancias de reserva se concentran en los cotiledones, la semilla está cubierta por una testa de capa simple (10, 20, 21).

2.1.6 Distribución geográfica

La *Smallanthus sonchifolius* está actualmente distribuida en gran parte del territorio andino como planta silvestre o en cultivo, desde el norte de ecuatoriano, al noroeste argentino y hasta el sur. Ha sido ocasionalmente reportado en Colombia y Venezuela. El centro de diversidad se encuentra entre la cuenca del Apurímac en el sur de Perú (14°S) y La Paz en Bolivia (17°S). En ese territorio se encuentra la mayor diversidad genética del Yacón y también tres de las especies silvestres más relacionadas. En los últimos 30 a 40 años también se han realizado intentos de cultivo fuera de su área de distribución natural, parte de ellos en forma masiva, sobre todo en Nueva Zelanda, China, Rusia, Taiwán, Japón, Corea, Brasil y en la antigua Checoslovaquia (14,16).

Distribución en Perú. El cultivo de yacón en Perú ha sido documentado para 18 departamentos andinos (55).

Las principales áreas de producción se encuentran en Cajamarca, Puno, Pasco, Huánuco, Ancash y Junín, y en menor magnitud en Piura, Amazonas, Lambayeque, La Libertad, San Martín, Lima, Huancavelica, Ayacucho, Apurímac, Arequipa y Cusco (25).

2.1.7 Producción nacional

El Yacón es una planta cultivada y el uso de plantas silvestres casi no se conoce. En las zonas altas de los Andes es plantado hacia el comienzo del período de lluvias entre septiembre y octubre, de modo que la mayor parte de período vegetativo ocurre en la época lluviosa. En las zonas más bajas, con riego suficiente, puede ser plantado y cosechado durante todo el año. En las zonas secas y libres de heladas de Perú puede ser cosechado durante todo el año en la medida que la disponibilidad de agua es asegurada.

La preparación del terreno depende de las condiciones locales. Por ejemplo, la plantación de los esquejes de los propágulos, se realiza en hileras con una distancia de 0,6 a 1,0 m entre plantas y 0,8 a 1,0 m entre hileras. Ensayos de distanciamiento de Yacón en Corea sugieren una densidad de 30.000 plantas/ha, con distancias de 70 cm entre hileras y de 47 cm entre plantas. También, en Nueva Zelanda, se ha mostrado un incremento en el rendimiento con el aumento de la densidad sobre 24.000 plantas/ha. Las plantas de Yacón necesitan relativamente mucha agua en el inicio del período vegetativo. En la

mayor parte de los valles interandinos donde ha sido cultivado debe ser regado. En Bolivia es mayoritariamente plantado en territorios con precipitaciones entre 300 a 600 mm.

Las precipitaciones ≥ 800 mm se consideran óptimas. Se recomienda mullir las hileras durante el periodo vegetativo. Si se plantan fragmentos de rizoma, el desarrollo inicial es relativamente lento y los vástagos no emergen sino hasta después de 30 a 50 días. El control de malezas es aplicado normalmente sólo dos veces al comienzo del período vegetativo, ya que las plantas de Yacón pueden subsecuentemente suprimir las malezas. Sobre la fertilización de la especie se ha investigado muy poco: en Brasil se ha mostrado, en un ensayo con un cultivo, que los rendimientos más altos se obtienen mediante fertilización con 140 kg N/ha y 100 kg K/ha; en Cajamarca, Perú, la fertilización con 5 a 10 ton/ha de humus es suficiente para equilibrar la pérdida de nutrientes.

El Yacón se desarrolla bien en distintos tipos de suelo. Los más apropiados parecen ser suelos livianos, profundos, con buen drenaje y ricos en nutrientes. Estos favorecen un desarrollo uniforme de las raíces de almacenaje y limitan la descomposición. Los suelos muy pesados son poco apto, incluso se han logrado buenos resultados en terrazas fluviales en Bolivia y en suelos laterizados tratados con dolomitas en Brasil. El pH del suelo puede ser de ácido a levemente alcalino y los mejores resultados se logran en suelos con pH de neutro a levemente ácido.

La propagación es siempre vegetativa y se efectúa tradicionalmente por propágulos (cepas), esquejes y nudos enraizados. Las enfermedades y parásitos no son hasta ahora un problema en el cultivo del Yacón, ya que no existen monocultivos de gran extensión. Los parásitos aparecen en latitudes cálidas y húmedas.

En cuanto a la cosecha y el rendimiento, después del término del ciclo vegetativo, las partes aéreas del Yacón comienzan a morir, lo que indica la época de cosecha. Las raíces de almacenaje pueden permanecer, todavía, un tiempo en el suelo sin dañarse, dependiendo de la región y el clima. La cosecha se realiza, dependiendo de la región y la altitud, entre 6 a 12 meses después de la plantación.

Investigaciones en Brasil y Nueva Zelanda prueban que una cosecha cada 7 a 8 meses es mejor con respecto a rendimiento y contenido de fructo-oligosacáridos. Durante la cosecha deben removerse primero las partes aéreas de las plantas y luego desenterrar cuidadosamente toda la reserva de raíces., teniendo en cuenta que las de almacenaje son muy sensibles a daño mecánico. Posteriormente se separa el rizoma de las raíces de almacenaje. En estos países han sido utilizados de manera exitosa cosechadores mecánicos de papas. En la cosecha de hojas, se recogen las adultas, cuando forman aproximadamente un ángulo recto con el tallo. Estudios preliminares en Cajamarca, Perú, asumen que pueden ser cosechadas cada 30 días. La magnitud de la influencia de la cosecha de hojas en la producción de raíces de almacenaje no se conoce hasta ahora. Por otra parte, la producción media de raíces de almacenaje por hectárea alcanza, en cultivo en el territorio altoandino, normalmente entre 20 a 40 ton/ha peso fresco (peso seco entre 10 a 14 %) y en las cercanías de Cajamarca entre 40 a 50 ton/ha. La producción depende fuertemente de la elección del cultivo, de la región (altitud, duración del día, fertilidad del suelo) y de otros cuidados culturales y medidas de fertilización. En Brasil se han obtenido hasta 100 ton/ha. Distanciamientos más bajos entre plantas aumentan el rendimiento de la cosecha y la proporción de raíces de almacenaje (< 200 g). La cosecha de hojas se estima en entre tres a cuatro toneladas peso seco bajo densidades de 18.500 plantas/ha. En la República Checa se han cosechado dos toneladas de hoja. Adicionalmente se realizaron evaluaciones de 45 genotipos de colecciones del Banco de Germoplasma del Centro de Investigación de Cultivos Andinos (CICA) y Programa de Raíces y Tubérculos Andinos (RTA) de la UNSAAC y se encontró un rendimiento promedio de 0,9 kg/planta (14).

El rendimiento del yacón por hectárea de cultivo es entre 20 y 40 toneladas. Obviamente, la localidad y el cultivar juegan un rol importante en las variaciones del rendimiento. Sin embargo, con un buen manejo agronómico y el empleo de fertilizantes y semillas de buena calidad se pueden alcanzar rendimientos superiores. En Cajamarca se logran con ciertas facilidad rendimientos por encima de las 50 t/ha.

En la actualidad, el yacón se siembra con fines comerciales en casi todos los departamentos del Perú. Sin embargo, hasta hace 5 años se cultivaba solo

para el autoconsumo o para su comercialización en ferias campesinos rurales. la repentina demanda por el yacón ha ocurrido recientemente debido a que ha ganado popularidad como un alimento funcional (26).

el yacón se cultiva principalmente en la sierra. El mayor productor es el departamento de Puno, con una producción de 257 tm, luego sigue Huancavelica con una producción de 44 tm, Junín con 26 tm y finalmente la libertad con 14 tm (40).

CUADRO 1. Superficie y producción de yacón por departamento

REGION	SUPERFICIE		PRODUCCION		RENDIMIENTO
	Ha	%	Tm	%	Tm/ha
Puno	33.20	64.8	257.2	75.2	7.7
Huancavelica	6.20	12.1	44.4	13.0	7.2
La Libertad	6.00	11.7	14.2	4.2	2.4
Junín	3.80	10.3	26.0	7.6	4.5
TOTAL	51.2	100	341.8	100	6.7

Fuente: Anuario de Estadística Agrícola Ministerio de Agricultura (40).

CUADRO 2. Comparativo de producción de cultivos TM (2014)

PRODUCTOS	2013-2014	2012-2013	VARIACIÓN
Yacón	1,247	1,267	-1.62
Papa	662,968	643,035	3.10
Camote	1,606	1,244	29.10
Oca	31,560	31,840	-0.88
Olluco	15,726	14,835	6.00
Yuca	17,727	15,842	11.90

Fuente: Agencias Agrarias (39).

2.1.7. 1 Características de producción de yacón en la provincia de sandía

La producción de yacón en el departamento de Puno, se realiza en zonas conocidas como “ceja de selva” de las provincias de Sandía y Carabaya, siendo Sandía la principal zona de producción (representando el 81.5% de producción departamental; Ministerio de Agricultura).

El departamento de Puno, tiene una superficie cosechada en promedio de 33.2

hectáreas de Yacón ; La mayor producción se encuentra en las provincias de Sandia (con 182 TM y 20 Has de superficie) y Carabaya (con 91 TM y 10 Has de superficie). En estas provincias se siembra casi todo el año pero de preferencia

en los meses de Agosto, Septiembre y Octubre (40).

CUADRO 3. Producción de la raíz de yacón en la región Puno

PROVINCIA	PRODUCCION	
	TM	%
Sandia	343	81.5
Carabaya	78	18.5
Total	421	100

Fuente: Ministerio de Agricultura zonal Sandia (40).

Características de la variedad

las variedades clonales de yacón: blanco, amarillo y jaspeado, son las que mas se cultivan en el distrito y provincia de Sandia.

La denominacion de las variedades, está basicamente relacionada al color de la pulpa o carne de la raíz recervante.

a) Yacón blanco

Conocido localmente como “parqay” o “tuwana”, sus características son: Tallo verde con pigmentación purpura, ramificada; hoja sub astada, lígula ligeramente tridentado y de forma ovalada, piel de color rojizo y pulpa de color blanco; Tiene antocianinas y alta actividad antioxidante. Variedad de alta productividad y de alta demanda, contenido de azúcar promedio 11. 35° brix (41).

b) Yácon amarillo

Conocido como variedad “qello” o “wanuri”, presenta tallo aéreo de color verde claro, ramificada; hoja con base astada; lígula tridentada (con dientes bien distinguibles) de forma oblonga; las raíces reservantes son alargadas, piel de color blanca – crema y pulpa decolor amarillo. Variedad de muy productividad; contiene de azúcar promedio 12° brix (41).

c) yacón jaspeado

Conocido como la variedad “chaqchi”, con tallos aéreos de color verde con ligera pigmentación púrpura; hojas con bases astadas; lígula tridentada de forma oblonga; raíces reservantes de forma alargada, piel de color crema con pigmentación morada pálida y pulpa blanca o amarilla con jaspes y puntos de color morado, variedad de alta productividad, contenido de azúcar promedio 11.7° brix (41).

d) Yacón akw 5075

Presenta tallo aéreo de color verde rojizo, ramificado, hoja con base trunca; lígula tridentada (con dientes bien distinguible) de forma oblonga; Las raíces reservantes son alargadas crema y pulpa de color amarillo (41).

2.1.8 Composición química y nutricional

El yacón en 100 g de peso de la raíz contiene diversos elementos nutritivos tales como: proteína, grasa, carbohidrato, fibra, caroteno, tiamina, riboflavina, ácido ascórbico, calcio, fósforo y hierro (10).

Estudios realizados revelan que, entre el 83 y 90% del peso fresco de las raíces es agua, los carbohidratos representan alrededor del 90% del peso seco de las raíces cosechadas, de las cuales entre 50 y 70% son fructooligosacáridos (FOS), el resto de carbohidratos lo conforman la sacarosa, fructosa y glucosa (Ohyama et al. 1990, Asami et al. 1991, Hermann et al. 1999, Alvarez y col. 2004). Las raíces reservante acumulan, además, Potasio, compuestos polifenólicos derivados del ácido cafeico, sustancias antioxidantes como ácido clorogénico y triptófano y varios fitoalexinas con actividad fungicida (Takenaka et al. 2003), el contenido de proteínas y vitaminas es bastante bajo. La mejor época de coleccionar la raíz es entre los 31 y 35 semanas después de la siembra, porque se obtiene mayor cantidad y concentración de fructooligosacárido (Alvarez y col. 2004) (18).

CUADRO 4. Composición de 100g de Yacón, porción comestible.

Compuesto	Unidad	Valor
Energía	kcal	54
Agua	g	86.6
Proteína	g	0.3
Grasa	g	0.3
Carbohidrato	g	10.5
Fibra	g	0.5
Ceniza	g	0.3
Calcio	mg	23
Calorías	cal	69
Caroteno	mg	1200
Fósforo	mg	21
Potasio	mg	185-295
Hierro	mg	0.3
Tiamina	mg	2
Niacina	mg	34
Ácido Ascórbico	g	3.1
Rivoflavina	mg	1.1

Fuente: (Manrique, Hermann, & Bernet, 2004) (27,28).

Otros compuestos químicos importantes

En comparación a otras raíces y tubérculos, las raíces del yacón tienen una alta cantidad de polifenoles, alrededor de 200 mg/100 g de materia fresca comestible. Los polifenoles más abundantes son el ácido clorogénico y al menos cuatro fenoles solubles derivados del ácido cafeico.

Otros compuestos reportados con actividad antioxidante son el triptófano, la quercetina, el ácido ferúlico y el ácido gálico (Takenaka et al. 2003; Jirovský et al. 2003; Valentová & Ulrichová 2003; Yan et al. 1999). Aunque la concentración de polifenoles en las raíces es alta, su concentración es mucho mayor en otros órganos de la planta, como las hojas y la cepa.

Los polifenoles son compuestos químicos que tienen actividad antioxidante, es decir tienen la capacidad de neutralizar la actividad oxidante de moléculas

inestables conocidas como radicales libres– que ingresan a nuestro cuerpo como contaminantes externos (humo de cigarro, contaminación atmosférica, pesticidas, ciertas grasas que ingerimos en nuestra dieta, etc). Los radicales libres dañan las membranas de nuestras células, llegando a destruir y mutar su información genética, facilitando así el camino para que se desarrollen diversos tipos de enfermedades, como el cáncer y algunas enfermedades degenerativas. Su acción está ligada también al daño causado en las arterias por la oxidación del colesterol LDL o colesterol bueno, lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Algunos estudios han demostrado que la infusión de hojas de yacón ayuda a reducir el nivel de glucosa en la sangre en ratas normales y diabéticas (Aybar et al. 2001).

Sin embargo, se desconoce el componente químico responsable de este efecto y si éste se encuentra también en las raíces. Aunque el sentido común indica que los FOS podrían tener alguna relación con este efecto, es poco probable que sea así ya que su concentración en las hojas es demasiado baja (19,24).

2.1.9 Usos del yacón en la medicina tradicional

En épocas remotas, los agricultores andinos ya habían reconocido el valor del Yacón cultivado para su alimentación. El Yacón se descubrió en los cementerios, siglos antes de la civilización Inca. El primer registro escrito de la especie fue en 1615, cuando Felipe Guamán Poma de Ayala lo incluyó en una lista de 55 plantas nativas cultivadas por los indígenas andinos.

En América del Sur, en los sistemas de medicina herbolaria, los tubérculos se consumen crudos como un diurético para problemas de riñón y de vejiga. En Bolivia, sus hojas se cocinan para el tratamiento de la cistitis, la hepatitis y la nefrosis. En Perú, las hojas se preparan en infusión y se utilizan en forma de cataplasmas para el reumatismo y la mialgia. En Brasil, una infusión de las hojas de la planta se emplea como remedio natural para la diabetes (14,23).

Tradicionalmente el *Smallathus sonchifolius* se consume la raíz como fruta fresca o deshidratada de diferentes maneras. En estado fresco es un buen rehidratante, previene la fatiga y los calambres por su alto contenido de agua y potasio.

En Contumazá se le considera antirraquítico. En la medicina folklórica andina las raíces son empleadas como remedio para afecciones renales y hepáticas.

En Bolivia, la raíz es consumida por personas con diabetes y problemas digestivos. En Cajamarca antiguamente los pobladores lo comían antes de dormir para retardar el envejecimiento. El azúcar almacenado en raíces de yacón tienen gran importancia para la industria alimentaria como edulcorante y para enriquecer los alimentos con potencial para un mayor uso, debido a sus cualidades medicinales, presente del 70 al 80% de peso seco en fructooligosacáridos. Las hojas se usan como forraje para animales. Asimismo, las hojas secas y fumadas en pipa, se emplean como tratamiento para combatir la dependencia al tabaco y la drogadicción. Actualmente queman las hojas para producir humo y ahuyentar a los zancudos.

También se consume, aunque de manera ocasional y solamente en algunas localidades, en forma de jalea y de chicha.

En la actualidad existe una gran preocupación por la calidad de vida y la salud. De un lado, más consumidores con una gran demanda de alimentos sanos, de calorías controladas. El yacón es un alimento (FOS), conocido por el efecto prebiótico sobre la salud del colon.

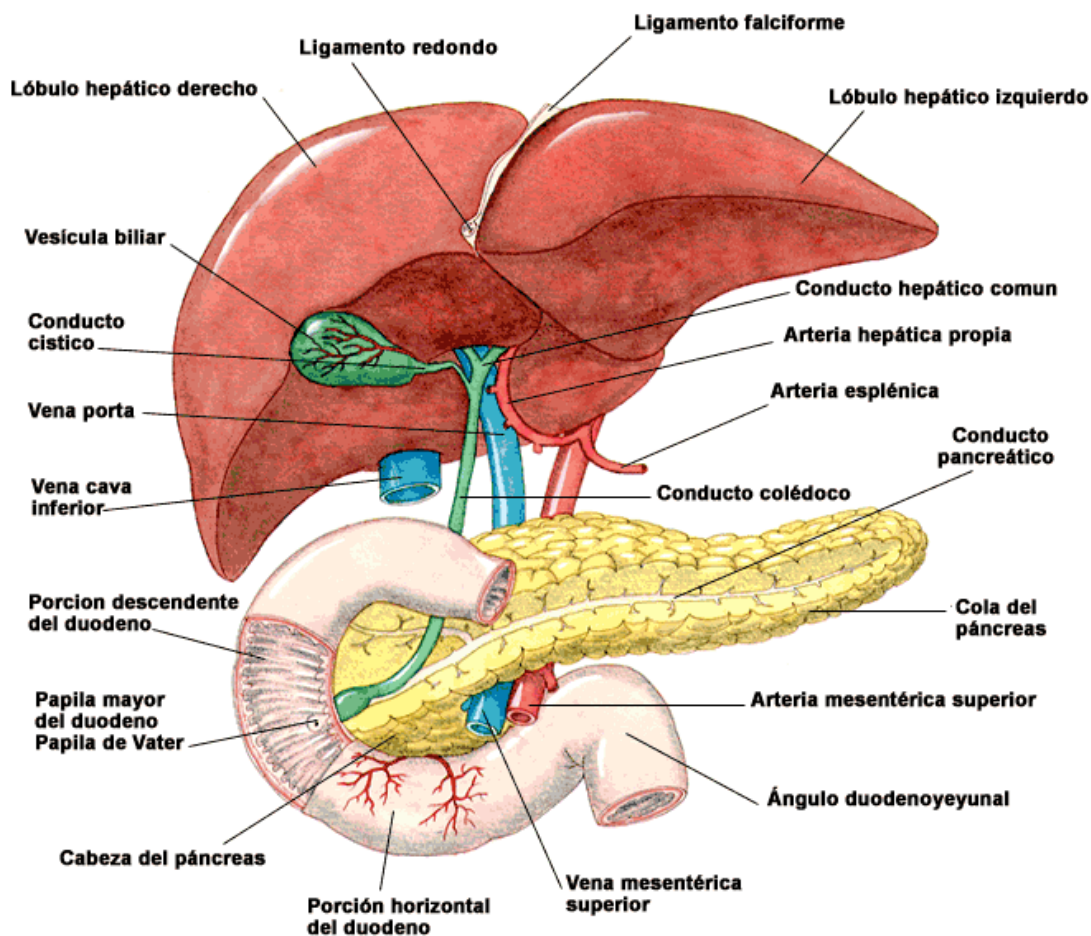
El cultivo del yacón es una posibilidad de obtener múltiples beneficios para la agricultura familiar: la nutrición, como una opción para la innovación en la diversificación de la agricultura e industria (tanto en la producción de raíces para el consumo "in natura" y hojas como materia prima para la industria alimentaria y farmacéutica) (17, 22, 24).

2.3 HÍGADO

2.3.1 Anatomía hepática

El hígado es el más grande de los órganos internos del cuerpo humano. En su estado adulto pesa aproximadamente un kilogramo y medio. Es cuatro a cinco veces más grande que el corazón y se aloja en la parte superior de la cavidad abdominal. Se encuentra a la derecha del abdomen, debajo del diafragma, y cubierto parcialmente por las costillas.

FIGURA 1. ANATOMÍA DEL HÍGADO



Fuente: Anatomía del hígado

<http://www.saludalia.com/analisis-clinicos/transaminasas.2013>

2.3.2 Histología hepática.

El hígado es una glándula tubulosa compuesta, su parénquima se deriva del endodermo por brotes del epitelio a nivel del duodeno y está estructurada para cumplir con numerosas funciones tanto metabólicas como endocrinas y exocrinas, tales como, secreción de bilis, almacenamiento de vitamina A, lípidos, vitaminas del complejo B, y glucógeno, síntesis de fibrinógeno, globulinas, albúminas y protrombina, además tiene función defensiva por la fagocitosis y detoxicación, función de conjugación de sustancias como las hormonas esteroideas, esterificación (ácidos grasos libres a triglicéridos), metabolismo de las proteínas, carbohidratos, grasas, hemoglobina y fármacos, también se le atribuyen función hematopoyética durante la etapa fetal y

potencialmente en el adulto. Su estructura de base se corresponde con los órganos parenquimatosos (2).

2.3.3 Fisiología del hígado

El hígado ejecuta un gran número de funciones y entre las más importantes están el almacenamiento y biotransformación de las sustancias que recibe por medio del torrente circulatorio y el sistema portal.

Normalmente biotransforma y acumula sustancias útiles en el organismo tales como la glucosa, en forma de glucógeno, aminoácidos, grasas y vitamina A y vitamina B12.

El hígado está muy propenso a sufrir daños por la exposición a tóxicos debido a que los dos sistemas circulatorios pueden llevar hasta al hígado sustancias tóxicas o que se vuelven tóxicas con las transformaciones que tienen lugar en este órgano, a este proceso se le llama bioactivación.

Algunas de las reacciones que sufren los tóxicos en el hígado de hecho los convierten en sustancias menos tóxicas o no tóxicas y más fáciles de excretar, a este proceso se le llama detoxificación. Para realizar sus funciones, el hígado cuenta con una gran cantidad de enzimas con funciones oxidativas y reductivas, entre las cuales se encuentran el sistema del citocromo de la proteína 450 (P-450), flavin-monooxigenasas, peroxidasas, hidroxilasas, esterasas y amidasas. Otras enzimas también presentes son las glucuroniltransferasas, las sulfotransferasas, metilasas, acetiltransferasas, tioltransferasas. Todas estas enzimas tienen gran importancia en las biotransformaciones de los tóxicos.

El hígado produce y regula la concentración de ciertas sustancias de la sangre. Las sustancias producidas o controladas en el hígado son las albúminas, el fibrinógeno y la mayoría de las globulinas y proteínas de la coagulación. Cuando hay descontrol de estas sustancias, el individuo se encuentra bajo defensas y susceptible a problemas de coagulación. Ejemplo de sustancias reguladas por el hígado son los azúcares y los aminoácidos. Cuando se retrasa una ingesta, el hígado utiliza su almacén de glucógeno para producir glucosa y de las proteínas de reserva para producir aminoácidos. El hígado también tiene una función exócrina, produce la bilis por medio de la cual se excretan al intestino un número considerable de metabolitos (1).

2.3.4 Funciones del hígado

El hígado tiene un enorme número de funciones a su cargo dentro del organismo de las cuales destacan el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos, proteínas y la degradación de fármacos y toxinas. Participa en el almacenamiento y regulación de la vitamina A, así como de la síntesis de la proteína transportadora de la misma. En el hígado, la vitamina D es convertida a 25-dehidrocoleciferol y luego en el riñón se transforma en 1,25 dihidrocoleciferol que es la forma activa para que se absorba adecuadamente el calcio. La vitamina K es transportada hacia el hígado donde se forman los factores de coagulación como la protrombina. Este órgano también es responsable del metabolismo y almacenamiento del hierro porque aquí se sintetizan proteínas como la transferrina, hemopexina, haptoglobina que están involucradas en el transporte y metabolismo; este elemento se almacena en el citoplasma de los hepatocitos en forma de ferretina y de gránulos de hemosiderina. El hígado también participa en la transformación de la hormona tiroxina secretada por la glándula tiroides como tetrayodotironina y posteriormente pasa a su forma biológicamente activa la triyodotironina. En el hígado se degrada la insulina y el glucagón, además, sintetiza el factor liberador de la hormona del crecimiento, tiene la función de secretar la bilis cuya función es la de emulsionar las grasas y posee una inminente relación con el sistema inmunológico por las células de Kupffer y las células Pit.

- **Metabolismo de proteínas**

La albumina es la proteína plasmática de mayor importancia, regula el volumen sanguíneo y la presión oncótica. La α y el β globulinas transportan sustancias y regulan la presión coloidosmótica. En el hígado se degradan aminoácidos y el amoníaco que se forma como producto de desecho altamente tóxico a través del ciclo de la urea. Se transforman los aminoácidos no esenciales en esenciales; son sintetizadas las lipoproteínas de baja densidad LDL que transportan el colesterol desde el hígado a los tejidos del organismo, las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL que transportan los triglicéridos desde el hígado a los tejidos y las proteínas de fase aguda importantes durante la respuesta inflamatoria.

- **Metabolismo de los hidratos de carbono**

En el hígado se lleva a cabo una parte importante del metabolismo de los hidratos de carbono, se inicia con la fosforilación de la glucosa a glucosa 6 fosfato, éste es el primer paso de diversas rutas metabólicas y dependiendo de las necesidades energéticas de la célula, la glucosa 6 fosfato puede entrar a glucólisis para obtener energía o ser almacenada en forma de glucógeno hepático (glucogénesis) y durante un periodo de ayuno este será utilizado como combustible principal para la liberación de glucosa dando paso a la glucogenólisis evento mediado por las hormonas adrenalina y glucagón. Este órgano también realiza otro proceso bioenergético llamado gluconeogénesis que consiste en la obtención de glucosa a partir de otros metabolitos no hidrocarbonados y esto ocurre cuando las reservas energéticas se han agotado durante un ayuno de 12 horas o por ejercicio físico prolongado y la glucosa debe mantener sus niveles en sangre por lo que es necesario la biosíntesis proveniente de otros sustratos alternativos como el glicerol liberado por la hidrólisis del triacilglicerol, de lactato originado en la glucólisis anaerobia de los eritrocitos y músculo esquelético y de aminoácidos por la degradación de proteína muscular.

- **Metabolismo de los lípidos**

En el hígado se lleva a cabo la lipogénesis o biosíntesis de ácidos grasos que consiste en una serie de reacciones cíclicas para la construcción de una molécula de ácido graso a través de la adición de dos moléculas de carbono derivadas de acetil CoA a una cadena de ácido graso; por otra parte, también se realiza la β -oxidación de ácidos grasos a partir de los depósitos de triglicéridos del tejido adiposo para proporcionar energía durante el ejercicio o el ayuno prolongados. En la degradación de los ácidos grasos se eliminan dos unidades de carbono de la molécula de un ácido graso produciendo acetil CoA, que puede ser oxidado a CO₂ y H₂O por el ciclo de Krebs. La síntesis de colesterol y fosfolípidos también se efectúa en el hígado así como la producción de VLDL.

- **Detoxificación de fármacos y toxinas**

Las membranas que rodean los sinusoides está constituido por una gran cantidad de fenestraciones o poros que permiten el paso directo de moléculas hacia los hepatocitos lo cual confiere a los hepatocitos esta capacidad de

depurar fármacos, toxinas, drogas, etc. Muchas de las sustancias no pueden ser eliminadas del organismo manera directa por vía renal por lo que tienen que sufrir algunos procesos para convertirse en sustancias más solubles y así ser desechados. Esos procesos consisten en dos fases: oxidación y conjugación. La oxidación se realiza en el REL o en las mitocondrias de los hepatocitos y consiste en una serie de reacciones llevadas a cabo por las enzimas del citocromo P450 que oxidan a estas sustancias y las inactivan. La conjugación se realiza con el ácido glucurónico, la glicina, taurina o radicales sulfato. Se ha visto que el consumo prolongado de ciertos fármacos genera hipertrofia del REL y por consiguiente aumentan las enzimas encargadas de estos procesos (6).

- **Funciones excretoras y secretoras encargadas de formar bilis.**

Una de las tantas funciones hepáticas es la formación y secreción de bilis. La bilis es una secreción acuosa que posee componentes orgánicos e inorgánicos cuya osmolaridad es semejante a la del plasma y normalmente un humano adulto secreta entre 600 y 1200 ml diarios.

El hígado secreta bilis en dos etapas, en la etapa inicial los hepatocitos producen una secreción que contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros constituyentes orgánicos que se vierten al canalículo biliar, de ahí fluye a conductos biliares terminales continuando por conductos biliares de tamaño progresivamente mayor, y finalmente hacia el conducto hepático y el colédoco, desde el cual se vacía directamente al duodeno o se desvía por el conducto cístico hacia la vesícula biliar. En el curso que sigue la bilis por estos conductos se produce la segunda etapa de la secreción, en la cual se añade una secreción adicional que consiste en una solución acuosa de sodio y bicarbonato secretada por las células epiteliales del sistema de drenaje biliar (2).

2.3.5 Enzimas hepáticas.

Muy frecuentemente en la práctica clínica se realizan diferentes estudios que reflejan grado de funcionalidad del hígado. Según lo que se quiera conocer, se puede evaluar la excreción de compuestos a través de la medición de bilirrubinas (total, directa e indirecta), la integridad hepatocelular (transaminasas) y síntesis de proteínas (albumina) por mencionar algunos. La

evaluación de enzimas es lo más utilizado ya que generalmente se encuentran elevadas en presencia de lesión o enfermedad hepática.

- **Aspartato aminotransferasa (AST)**

La AST también llamada transaminasa glutámico pirúvica (GOT) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al cetoglutarato con formación de glutamato y oxalacetato, éste es reducido a malato en por la malato deshidrogenasa (MDH) y NADH. La velocidad de disminución de la concentración de NADH en el medio, determinada espectrofotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de AST en suero. Esta enzima está presente en el citosol y mitocondria de células hepáticas, corazón, músculo esquelético, cerebro, riñón, páncreas, pulmón, eritrocitos y linfocitos. Los niveles elevados de AST no son tan específicos para daño hepático por esta razón se debe tomar en cuenta otros marcadores como la ALT y ALP en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

- **Transaminasa glutámico pirúvica (TGP)**

La TGP o alanina aminotransferasa (ALT) cataliza la transferencia reversible de un grupo de la alanina al α -cetoglutarato con formación de glutamato y piruvato. El piruvato producido es reducido a lactato en presencia de lactato deshidrogenasa (LDH). La velocidad de disminución de la concentración de NADH en el medio, determinado fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de ALT en suero. Se encuentra principalmente en células hepáticas y riñón. La liberación de estas enzimas en el torrente circulatorio no necesariamente es signo de muerte hepatocelular pueden elevarse únicamente como indicador de daño. Se observan niveles elevados en enfermedades hepáticas como la hepatitis, enfermedades de los músculos, y traumatismos.

- **Fosfatasa alcalina**

La fosfatasa alcalina es una enzima producida en las vías biliares, intestinos, riñones, placenta y huesos. Esta enzima se mide para ayudar a los médicos a determinar si una enfermedad está concentrada en las vías biliares o en el hígado. Cuando la concentración de esta enzima esta alta y las concentraciones de ALT y AST bastante normales, puede haber un problema

en las vías biliares, como una obstrucción. Algunos trastornos óseos también puede ser causa de un alza en la concentración de la fosfatasa alcalina.

- **Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)**

Esta enzima, como la fosfatasa alcalina, es producida en las vías biliares y se puede subir cuando hay un trastorno de las vías biliares. Las alzas en GGT y fosfatasa alcalina, por lo general sugieren enfermedad de las vías biliares. La medición de GGT es una prueba muy sensible, puede aparecer alta con cualquier otra enfermedad hepática. Las concentraciones altas de GGT también son causadas por medicamentos (aun cuando se hayan tomado según la prescripción médica), y a menudo son elevadas en personas que beben demasiado, aun cuando no haya enfermedad hepática.

- **Lactato deshidrogenasa o deshidrogenasa láctica**

Lactato deshidrogenasa es una enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, pero su presencia es mayor en el corazón, hígado, riñones músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones (6).

2.4 HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS.

De todo lo anterior se puede exponer que al momento de administrar el tratamiento farmacológico, es ineludible el compromiso entre la eficacia de la terapia y los efectos no deseados, la hepatotoxicidad se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos.

Muchos de los mecanismos de hepatotoxicidad por medicamentos se deben a la formación de metabolitos reactivos, entre los fármacos más comunes asociados a la hepatotoxicidad se encuentra el paracetamol, medicamentos anticonvulsivos y antituberculosos. Los medicamentos con frecuencia están asociados a aumentos benignos de las enzimas hepáticas, sin embargo, el daño hepático grave esta reportado en algunos casos, la hepatotoxicidad por fármacos se puede presentar con inflamación, colestasis y la gravedad puede ir desde enzimas aminotransferasas ligeramente elevadas a insuficiencia hepática fulminante. Pacientes con patrones elevados de colestasis presenta elevación de fosfatasa alcalina. De forma aguda la hepatotoxicidad se presenta

con dolor abdominal y fiebre como una obstrucción biliar crónica con ictericia o prurito.

La mayoría de los fármacos se biotrasforman o detoxifican en hígado, por lo regular el metabolismo de las drogas resulta en productos inactivos, la detoxificación usando el sistema del citocromo P450 puede dar lugar a metabolitos activos y potencialmente tóxicos. Las sustancias que son metabolizadas por el hígado son lipofílicas o insolubles en el agua, pero el metabolismo enzimático, convierte las drogas en metabolitos solubles, los cuales son fácilmente excretados por el riñón (32).

2.4.1 Metabolismo hepático de las drogas

El cuerpo humano identifica a casi todas las drogas como agentes extraños, es decir, xenobióticos y los sujeta a un número diverso de procesos químicos y metabólicos para hacerlos de fácil descarte. Ello implica transformaciones químicas para reducir su liposolubilidad y cambiar su actividad biológica. A pesar de que casi todos los tejidos del cuerpo tienen, hasta cierto grado, capacidad de metabolizar estos productos químicos, el retículo endoplásmico del hígado es, por excelencia, el principal lugar de depuración de sustancias químicas endógenas (como el colesterol, esteroides, ácidos grasos y proteínas) así como exógenas como los fármacos. El papel central del hígado en la depuración y transformación de sustancias químicas hace que sea un órgano muy susceptible a intoxicaciones.

Fase 1

El metabolismo de los fármacos suele ser dividida en dos fases. La fase 1 incluye un conjunto de reacciones químicas que preparan a la droga para entrar a la fase 2. Estas reacciones incluyen reducción-oxidación, hidrólisis, hidratación y muchas otras menos frecuentes. Estos procesos aumentan la solubilidad de la droga en el agua y puede generar metabolitos que son químicamente activos y potencialmente tóxicos.

Fase 2

La mayoría de las reacciones químicas de la fase 2 ocurren en el citoplasma e incluyen principalmente la conjugación con compuestos endógenos por medio de enzimas transferasas. Al final de la fase 2, aquellos productos de la fase 1

que sean químicamente activos se vuelven relativamente inertes y disponibles para su fácil eliminación del cuerpo.

Citocromo P450

Existe un grupo de enzimas localizadas en el retículo endoplasmático, conocidas en conjunto como el complejo citocromo P450, las enzimas más importantes en el metabolismo enzimático del hígado.

El citocromo P450 es el componente de las oxidasa presentes al final de la cadena de transporte de electrones. No es una sola enzima, sino una familia de unas 50 isoformas relacionadas entre sí estructuralmente, de los cuales 6 de ellos metabolizan un 90% de las drogas. Existe una gran diversidad en los genes individuales que codifican a los P450 individuales y esta heterogenicidad le permite al hígado realizar reacciones de oxidación a una enorme variedad de compuestos químicos, incluyendo a casi todas las drogas, durante la fase 1 (2).

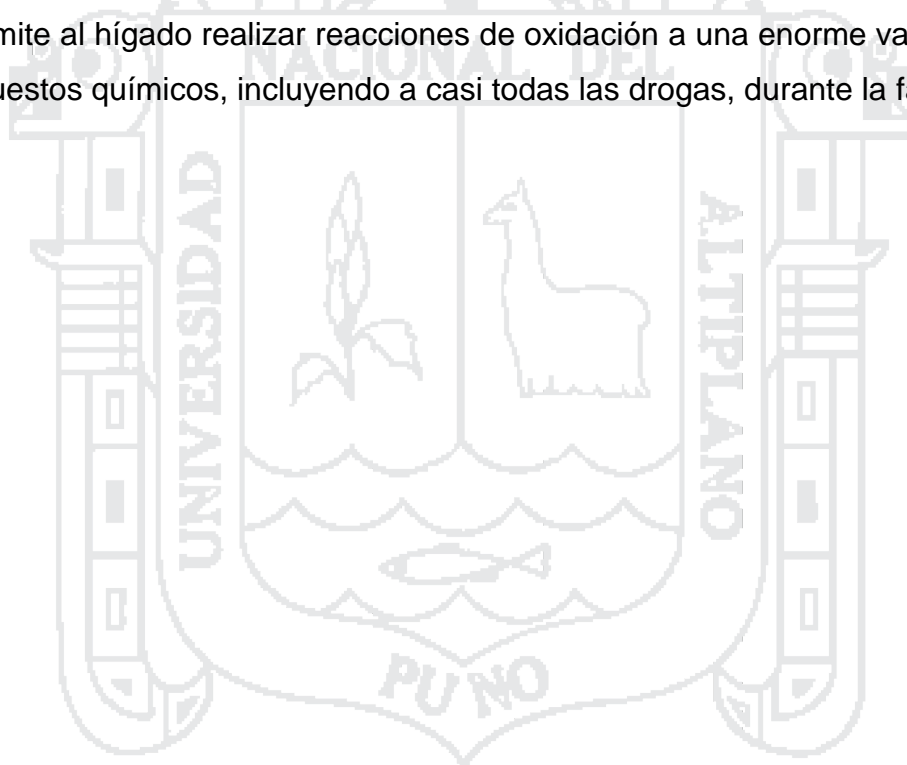
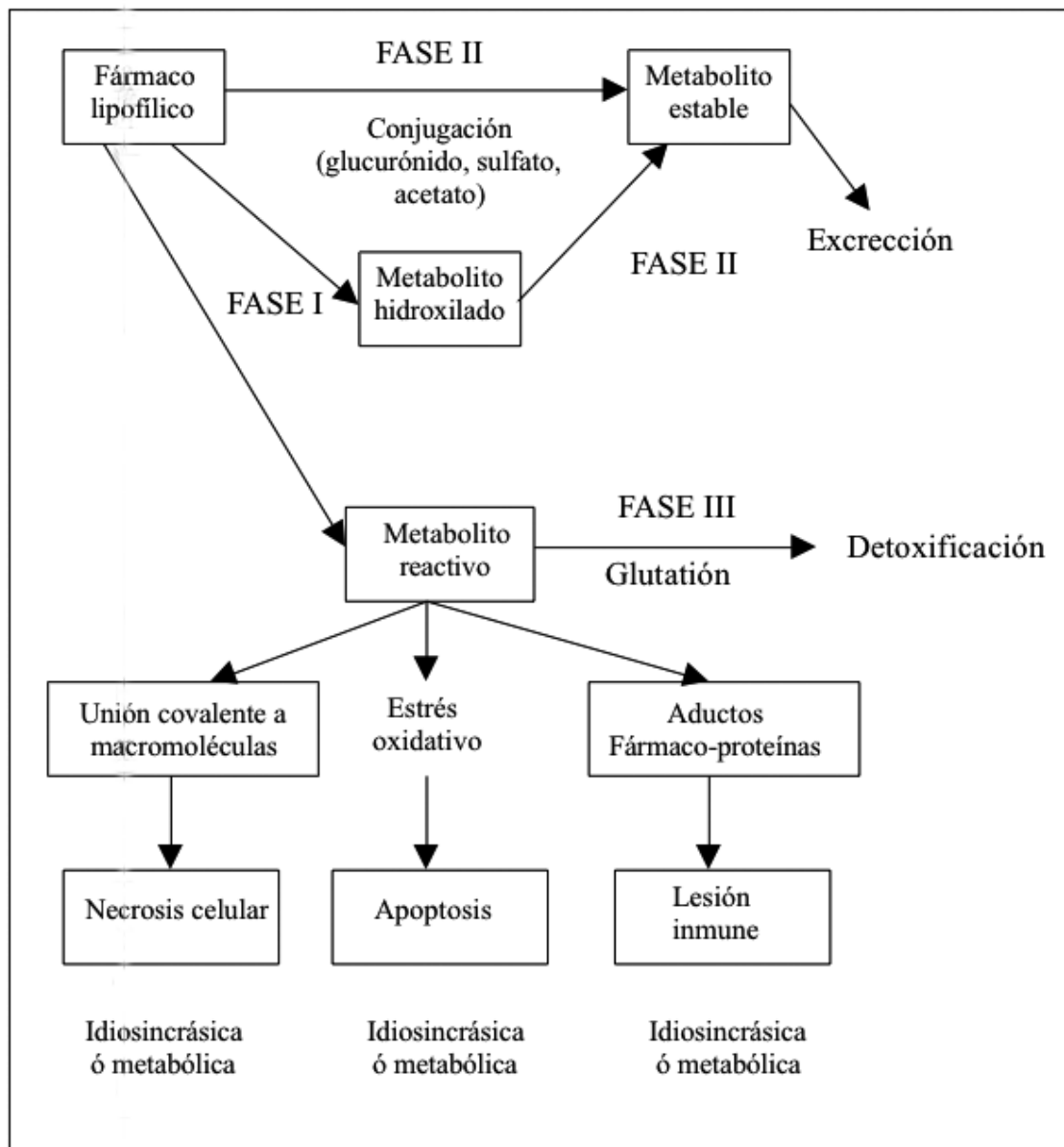


Figura 2. Metabolismo de fármacos en el hígado.



Fuente: Tejada F. (2010) (33).

Hay 27 familias de genes responsables de las enzimas del citocromo P450, la subfamilia del CYP3A4 es la responsable del metabolismo de una variedad de agentes farmacológicos, entre ellos tenemos la carbamazepina, ciclosporina, dapsona, imipramina, dexametasona, ácido valpróico, verapamilo y vincristina. Existen tres mecanismos principales por los cuales la toxicidad de la droga se puede desarrollar, como resultado del involucramiento del citocromo P450.

-El primer mecanismo produce la acumulación de cantidades excesivas de droga no metabolizada, la cual es causada por la disminución de la actividad del CYP, que generalmente se debe a la inhibición del CYP por fármacos. Para

que la toxicidad se manifieste se necesita que la droga madre tenga potencial tóxico, la actividad del P450 debe de ser más baja de lo normal y que no sea metabolizada por otro grupo de enzimas.

-Los metabolitos electrofílicos del citocromo P450 incluyendo las quinolonas y los epóxidos, estos compuestos se combinan con grupos sulfhidrilos (SH) a nivel del citosol o proteínas de membrana, estos metabolitos también dañan el ADN, lo cual puede provocar carcinogénesis.

- Formación de radicales libres es más prominente cuando hay carencia de oxígeno. La célula hepática se puede deteriorar por ejemplo; cuando se daña la membrana celular entonces aumenta la probabilidad de necrosis celular, situación que va a originar un cuadro clínico de hepatitis aguda o insuficiencia hepática fulminante; si el compromiso ocurre en la membrana a nivel del canalículo y compromete a los transportadores de membrana, probablemente el cuadro clínico será una colestasia; si se produce estimulación enzimática a nivel de los organelos intercelulares, los fármacos formarán un complejo con estos y originarán uniones irreversibles, que provocarán daño celular y alterarán su función; estos complejos pueden ser englobados por vesículas, que se pueden presentar en la membrana celular y servir de estímulo para una reacción de tipo inmunológica o autoinmune; o puede estimular diferentes elementos de inflamación, como el factor de necrosis tumoral, que produce daño celular directo; o bien, estos medicamentos o tóxicos pueden alterar algunos organelos, como la mitocondria, provocando daño por acumulación de grasa dentro del hepatocito que sería el mecanismo de síndrome de Reye asociado al uso de aspirina.

Las reacciones secundarias en el hígado se dividen en dos tipos. Las primeras son consecuencia del aumento de los efectos farmacológicos, estos pueden ser el resultado de la formulación farmacéutica o de factores farmacocinéticos individuales, que pueden ser; efectos endócrinos (por ejemplo alteración en la hormona antidiurética, esta es causada por carbamazepina), efectos metabólicos (metabolismo de calcio, ácido fólico, etc.), efectos secundarios neurológicos relativo a la función cognitiva, conductual, etc. Y las segundas reacciones adversas que incluyen reacciones dermatológicas como erupciones cutáneas, síndrome de Stevens Johnson, hemorragias, dermatitis, lupus eritematoso sistémico, etc.

Existen algunos síndromes clínicos asociados a las hepatotoxicidad secundaria a drogas, a continuación se mencionaran brevemente algunas de ellas.

Adaptación hepática: la cual, es la respuesta de adaptación a la exposición del fármaco por medio de vías antioxidantes, antiapoptóticas y antiinflamatorias, incluyendo el aumento de los hepatocitos y su adaptación al fármaco, se caracteriza por elevación asintomática de las transaminasas. Una forma de esta adaptación es la estimulación de enzimas hepáticas microsomales como el citocromo P450.

Hepatitis aguda: el hepatocito se necrosa, con infiltrado inflamatorio, ocurre por activación de los compuestos en el citocromo P-450, esta puede simular una hepatitis viral, con los mismos malestares, su diagnóstico se basa en niveles séricos de transaminasas.

Entonces, sabemos que en el hígado se realizan muchos procesos inflamatorios por infecciones víricas, toxicidad por fármacos y metabolitos, procesos autoinmunes y distintos defectos genéticos, pero en los últimos años se ha sugerido que reacciones adversas por fármacos son las responsables de un aumento de casos de lesión hepática. El daño hepático inducido por drogas es la causa más común de muerte por fallo hepático agudo y representa por lo menos el 10% de fallo hepático a nivel mundial (32,33).

Las enfermedades hepáticas son comunes y muchas veces silenciosas, y son una causa importante de muerte en el mundo. Las principales entidades asociadas al daño hepático incluyen las enfermedades virales, la esteatohepatitis no alcohólica, el exceso de alcohol, entre otras.

Paracetamol: la intoxicación por paracetamol es la segunda causa de insuficiencia hepática aguda de origen no vírico en España.

Este fármaco sufre metabolismo hepático por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína (95%). Una pequeña parte del fármaco (5%) se N-hidroxila por la isoenzima CYP2E1 para formar N-acetil p-benzoquinoneimina (NAPQI) que interacciona con los grupos sulfhídricos del glutatión. El NAPQI es altamente hepatotóxico, y normalmente es detoxificado por el glutatión y la unión a grupos sulfhídricos. Este metabolito ejerce su

toxicidad al unirse de forma covalente a macromoléculas, produciendo radicales libres que provocan una necrosis hepática en tan sólo 12 horas.

Si se ingieren dosis altas de paracetamol se generan cantidades de NAPQI capaces de agotar las reservas hepáticas de glutatión. La toxicidad es mayor cuando se asocian inductores del citocromo P450, con fármacos que compiten en la conjugación del paracetamol incrementando la formación del metabolito tóxico y cuando están reducidas las reservas de glutatión (alcoholismo, malnutrición).

La dosis tóxica en adultos es de 10 g, es mortal la administración de 15 g. También se ha observado toxicidad en administración crónica de 5-8 g diarios durante varias semanas. La toxicidad por paracetamol se manifiesta con síntomas inespecíficos durante las primeras 24 horas, el paciente puede presentar malestar general, náuseas, dolor abdominal, vómitos y sudoración; hasta las 72 horas la sintomatología puede mejorar, pero comienzan a elevarse las transaminasas hepáticas.

Alrededor del tercer o cuarto día se produce el máximo daño hepático, pudiendo presentarse diátesis hemorrágica, encefalopatía, convulsiones, hipoglucemia, e insuficiencia hepática, que con frecuencia tienen un desenlace fatal. Si el paciente supera los primeros siete días, se produce una recuperación clínica, que se manifiesta por el descenso de los niveles enzimáticos que pueden tardar en normalizarse unas tres semanas.

Inicialmente, en las primeras 24 horas la administración de N-acetilcisteína previene la lesión hepática, pero el riesgo de desarrollar una lesión irreversible se incrementa a medida que se retrasa la administración de este antídoto.

2.4.2 Clasificación de hepatotoxicidad

Se distinguen dos tipos diferentes de hepatotoxicidad:

a) Aquella que es intrínseca al xenobiótico mismo. Se trata de un mecanismo predecible, dosis dependiente y reproducible en el animal de experimentación.

Un ejemplo de ésta es el daño por consumo de paracetamol en dosis elevadas: cualquier persona que ingiera más de 10 gr/d de la droga en una sola dosis presentará una hepatitis grave, con insuficiencia hepática severa que llevará a la muerte en un alto % de los casos.

b) Por idiosincrasia. Depende básicamente del huésped y por tanto no es predecible, no depende de la dosis y en el animal sólo se reproduce aleatoriamente. Este tipo de alteración, con frecuencia provoca además reacciones de hipersensibilidad ajenas al hígado. Este daño es el más común y es lo que frecuentemente se conoce como reacción de hipersensibilidad. La exposición a la droga conlleva una reacción que puede ser cada vez más intensa, debido a que los anticuerpos se forman más rápidamente y en mayor cantidad al ser nuevamente expuesta la persona al estímulo en cuestión.

2.4.3 Compuestos hepatotóxicos

Fármacos asociados a la toxicidad hepática:

1. Bebidas alcohólicas, ron, whisky, sake, vodka, etc.
2. Amiodarona (Cordarone), arritmia cardíaca
3. Azatioprina (Imuran), artritis reumatoide
4. Carbamazepina (Tegretol), ataques epilépticos
5. Clorpromazina (Thorazine), antipsicótico
6. Ciclofosfamida (Cytosan), quimioterapia contra el cáncer
7. Diclofenac (Voltarén), artritis
8. Diltiazem (Cardizem), angina de pecho e hipertensión arterial
9. Felbamato (Felbatol), ataques epilépticos
10. Ketoconazol (Nizoral), infecciones por hongos
11. Metotrexato (Rheumatrex), artritis, quimioterapia contra el cáncer
12. Metildopa (Aldomet), hipertensión arterial
13. Nitrofurantoína (Macrofantin), infecciones urinarias
14. Pemolina (Cylert), déficit atencional
15. Fenitoína (Dilatol), ataques epilépticos
16. Tacrina (Cognex), enfermedad de Alzheimer
17. Ticlopidina (Ticlid), anticoagulante sanguíneo, previene los infartos cerebrales
18. Tolcapona (Tasmar), enfermedad de Parkinson
19. Ácido valproico, ataques epilépticos
20. Zafirlukast (Accolate), asma
21. zileuton (Zyflo), asma (2).

2.5 PARACETAMOL

El paracetamol es un analgésico para aliviar dolores musculares, articulares, menstruales, de espalda, garganta, cefaleas y combate la fiebre, aunque a diferencia de la aspirina, no posee propiedades antiinflamatorias. En dosis adecuadas no suele presentar efectos secundarios, por lo que suele recomendarse para niños. Este componente está presente en diversos medicamentos.

El principio activo del paracetamol es el acetaminofén, el cual no altera la coagulación, ni la mucosa gástrica y por lo general, no produce reacciones alérgicas. No obstante, existen contraindicaciones para ciertos casos.

Una sobredosis de paracetamol puede provocar daños importantes en el hígado, incluso puede llegar a ser mortal.

2.5.1 Mecanismo de acción del paracetamol

El paracetamol no es tóxico. Su toxicidad es debida a la acción del metabolito intermedio (NAPQI) generado al biotransformarse a través de la vía oxidativa hepática. A dosis terapéuticas, el NAPQI generado se une al glutatión intracelular y a otros compuestos tiólicos formándose un conjugado atóxico.

En sobredosis, cuando la cantidad de paracetamol supera una dosis crítica (generalmente 150 mg/kg), las vías de glucuro y sulfoconjugación se saturan incrementándose la proporción de paracetamol que seguirá la vía oxidativa. Ello aumenta la velocidad y la producción de NAPQI precisándose más glutatión para neutralizarlo.

Cuando las reservas de glutatión hepático descienden por debajo de un 30%, el NAPQI libre ejerce su acción tóxica sobre el hepatocito uniéndose mediante un enlace covalente al locus neutrofilico de determinadas proteínas intracelulares, pudiendo producir la muerte celular. La necrosis inicialmente se concentra en la zona III centrolobulillar ya que es aquí donde hay un mayor metabolismo oxidativo extendiéndose al restante parénquima hepático en los casos más severos.

Un mecanismo de acción similar (formación de NAPQI a través del P450 renal) se ha sugerido como causa de la necrosis tubular que ocasionalmente también acaece en esta intoxicación.

Aparte de este mecanismo oxidativo, se han propuesto experimentalmente otras vías fisiopatológicas complementarias o, incluso, determinantes del daño hepático y extrahepático: formación de radicales libres, cambios isquémicos en la microcirculación, trastornos de la homeostasis cálcica, inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial.

2.5.2 Manifestaciones clínicas

Si bien las manifestaciones tempranas de toxicidad por paracetamol son leves e inespecíficas (y no predicen la gravedad de la hepatotoxicidad), son importantes de reconocer tempranamente.

Etapa I (primeras 24 h): Puede haber náuseas, vómitos, letargia, aunque puede ser completamente asintomático.

Etapa II (24 a 72 h): Comienzan las evidencias de hepatotoxicidad en los exámenes de laboratorio, al mismo tiempo que los síntomas iniciales pueden cambiar por dolor en hipocondrio derecho, con hepatomegalia. Puede aparecer concomitantemente oliguria y pancreatitis.

Etapa III (72 a 96 h): Se llega al máximo de elevación de transaminasas, llegando en ocasiones a exceder de 10.000 IU/mL. Clínicamente puede haber ictericia, encefalopatía y coagulopatía. El 25 a 50% de los afectados presenta concomitantemente insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.

Etapa IV (4 días a 2 semanas): Los pacientes que sobreviven la etapa anterior entran a una etapa de recuperación cuya duración depende de la gravedad del compromiso inicial. Los cambios histológicos afectan preferentemente a la zona III (centrolobulillar), que es la de mayor concentración de CYP2E1. No hay casos reportados de daño hepático crónico por paracetamol.

2.5.3 Contraindicaciones del paracetamol

El uso continuo de este fármaco o una sobredosis, pueden ocasionar hepatotoxicidad y nefropatía, debidas a la producción de un metabolito oxidativo en el hígado y el riñón, que ocasiona necrosis celular al unirse con proteínas que contengan azufre. La toxicidad hepática puede reducirse mediante la administración de Metionina o N-acetilcisteína, pero no ocurre lo mismo con el riñón.

El paracetamol es absorbido rápidamente por el tracto digestivo, alcanzando máxima concentración plasmática luego de 30 o 60 minutos. Es metabolizado en el hígado en mayor medida y eliminado por la orina.

La eliminación normal del paracetamol se produce al cabo de 2 o 4 horas, pero en pacientes con disfunción hepática, este período aumenta considerablemente, por lo que se produce una necrosis hepática.

2.5.4 Trastornos histopatológicos por paracetamol

El Paracetamol es un analgésico y antipirético con poca actividad antiinflamatoria, indicado para reducirla fiebre y en la analgesia temporal de dolores menores. La sobredosis aguda ocasiona lesión hepática mortal y en años recientes ha crecido en forma alarmante el número de autointoxicaciones y suicidios con dicho producto. No tiene toxicidad propia, pero al metabolizarse en el hígado genera un compuesto con alto poder tóxico (NAPQI).

La dosis tóxica es de aproximadamente 150 mg/kg. Existe grave riesgo de hepatotoxicidad pasando de 300 mg/kg. Dosis repetidas con fines terapéuticos también pueden provocar toxicidad que ponga en peligro la vida del paciente. La mayor parte de la absorción de PAR ocurre en las dos primeras horas post-ingesta. Las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen en 4 horas.

El 90% se elimina mediante metabolismo hepático por tres vías: conjugación con glucurónico, conjugación con sulfato y oxidación por sistema citocromo P50 seguido de conjugación que forma NAPQI. El antídoto es la N-acetilcisteína (NAC) que disminuye la formación de NAPQI y aumenta la sulfatación no tóxica (2).

2.6 ACTIVIDAD HEPATOPROTECTORA

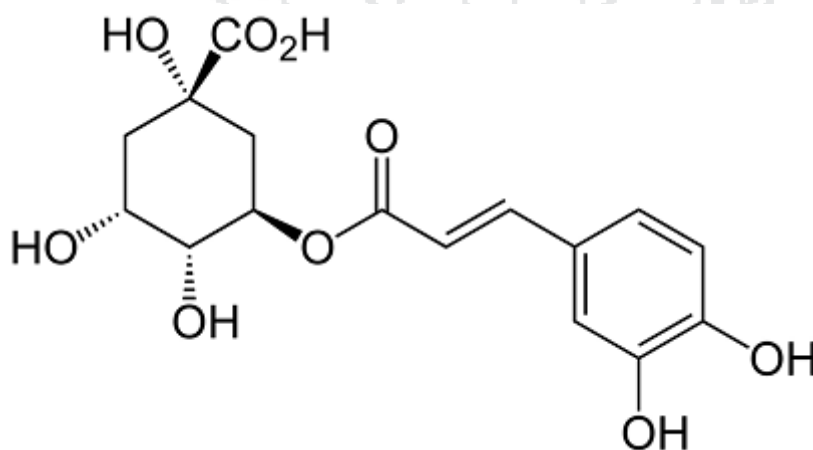
La actividad hepatoprotectora se refiere a la regeneración de las células hepáticas. Esto quiere decir que aceleran la función natural del hígado de reemplazar las células dañadas.

2.6.1 Polifenoles

Son compuestos químicos que tienen actividad antioxidante, es decir tienen la capacidad de neutralizar la actividad oxidante de moléculas inestables conocidas como radicales libres que ingresan a nuestro cuerpo como contaminantes externos (humo de cigarro, contaminación atmosférica, pesticidas, ciertas grasas que ingerimos en nuestra dieta, etc). Los radicales

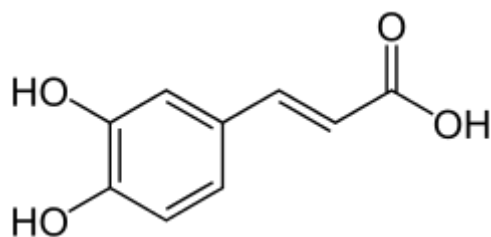
libres dañan las membranas de nuestras células, llegando a destruir y mutar su información genética, facilitando así el camino para que se desarrollen diversos tipos de enfermedades, como el cáncer y algunas enfermedades degenerativas. Su acción está ligada también al daño causado en las arterias por la oxidación del colesterol LDL o colesterol bueno, lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (19).

a) Ácido clorogénico



El aC y los metabolitos formados en el cuerpo humano tienen un aspecto amplio de actividad biológica. Estudios iniciales le habían asignado al aC propiedades antioxidantes. El ácido clorogénico es un compuesto polifenólico muy presente en las plantas.

El ácido clorogénico responde al estrés medioambiental. Cuando un fruto, o una hoja son rozados, el ácido clorogénico es el que repara esos desgarros, o cortes. Generalmente, la cantidad presente de este ácido en las plantas es muy pequeña como para que resulte en un efecto en el ser humano cuando lo ingiere en la dieta. Sin embargo, el ácido clorogénico, ocasionalmente se concentra en mayores proporciones en algunos frutos y semillas y en estos casos sí puede haber una experiencia de efectos fisiológicos. (19,24).

b) Ácido cafeico

El ácido cafeico es un compuesto orgánico que es clasificado como un ácido hidroxicinámico. Este sólido amarillo contiene grupos funcionales fenólicos y acrílico.

Es un antioxidante que también muestra actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria. El ácido cafeico superó a los otros antioxidantes, reduciendo la producción de aflatoxinas en más del 95 por ciento. Los estudios son los primeros en mostrar que el estrés oxidativo que de otra manera habría provocado o mejorado la producción de aflatoxinas puede ser obstaculizado por el ácido cafeico. (19,24).

2.6.2 Complejo B

Las enzimas del complejo B incrementan el sistema inmunológico defensivo de los hepatocitos activando las células de Kupffer (fagocitosis) e incremento las mismas.

La vitamina B, estabilizan la membrana celular fortaleciéndola contra las acciones agresoras de sustancias tóxicas (etanol) y otros. La coenzima Q10 como antioxidantes es capaz de proteger el ADN de la acción de radicales libres y también de impedir la peroxidación lipídica.

2.6.3 Vitamina C

Es una molécula hidrosoluble que se encuentra intra y extracelularmente en la mayor parte de los sistemas biológicos. Reacciona directamente con los radicales libre y se convierte en ácido dehidroáscorbico. El ácido dehidroáscorbico se regenera por la dehidroascorbato reductasa, que utiliza glutatión reducido y la oxidasa GSSG. La Vitamina C neutraliza el oxígeno singulete, captura radicales hidroxilos, captura anión hiperóxidos y regenera la forma oxidada de vitamina E. Este hecho está relacionado con su habilidad para atrapar radicales superóxido e hidroxilo, así como para regenerar el atocoferol.

La vitamina C tiene un efecto mediado por la interacción directa con varias especies reactivas del oxígeno incluidos el ozono y el óxido nítrico, esteneutraliza otras especies reactivas como el ácido hipocloroso y regenera la forma activa de otros antioxidantes directos. Además inhibe de forma directa la reacción de formación de especies reactivas del oxígeno mediada por el hierro de las ferroproteínas y el peróxido de hidrógeno (13).

2.6.4 Vitamina E

La vitamina E se considera el más importante protector de las moléculas lipídicas, ya que su acción consiste en proteger de la peroxidación a los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de la membrana celular y también en inhibir la peroxidación de la LDL. Neutraliza el oxígeno singlete, captura radicales libres hidroxilos, neutraliza peróxido y captura anión superóxido para convertirlo en formas menos reactivas (36).

2.7 Ratas wistar (*Rattus Novergicus*)

Las ratas de laboratorio pertenecen a la especie *Rattus novergicus* a la variedad Wistar. Esta variedad fue desarrollada en el mismo instituto Wistar en 1906 para su uso en la investigación biológica y médica, y es la primera cepa de ratas desarrolladas para servir como un organismo modelo en un momento en que los laboratorios utilizaban principalmente *Mus musculus*, o el ratón común de las casas. Las ratas Wistar es actualmente una de las cepas más populares utilizadas para la investigación de laboratorio, con una buena tasa de crecimiento, con una vida media larga que hace especialmente útil en estudio de supervivencia dócil y fácil de manipular. Se caracteriza por su cabeza ancha, oreja largas y con una longitud de la cola que es siempre inferior a la longitud del cuerpo (34).

2.7.1 Clasificación taxonómica

Superreino: Eucariota

Reino: Animalia

Subreino: Eumetazoa

Superphylum: Deuterostomia

Phylum: Chordata

Subphylum: Vertebrata

Infraphylum: Gnathostomata

Superclase: Tetrapoda

Clase: Mammalia

Subclase: Theria

Infraclase: Placentalia

Orden: Rodentia

Suborden: Myomorpha

Superfamilia: Muroidea

Familia: Muridae

Subfamilia: Murinae

Género: Rattus

Especie: norvegicus

Nombre binomial: *Rattus norvegicus*

Subespecies: R. n. albinicus - R. n. albus - R. n. norvegicus (1,2).

2.7.2 Descripción de la especie

La rata noruega presenta un pelaje áspero y grueso con prominentes orejas desnudas y cola prácticamente desnuda, que generalmente es más corta que el cuerpo y cabeza. De color blanco. Las hembras tienen 12 mamas. Posee cuatro incisivos, dos superiores y dos inferiores, carece de caninos y premolares anteriores lo que ocasiona que haya un diastema.

Sus incisivos crecen durante toda su vida a partir de la base, que va sustituyendo la porción desgastada por la actividad de cortar y roer materiales duros. La parte exterior del diente es más dura y carece de nervio, salvo en la base.

Fórmula dental: I (1/1), C (0,0), P (0/0), M (3/3)

Sus incisivos crecen durante toda su vida a partir de la base, que va sustituyendo la porción desgastada por la actividad de cortar y roer materiales duros. La parte exterior del diente es más dura y carece de nervio, salvo en la base.

Fórmula dental: I (1/1), C (0,0), P (0/0), M (3/3)

2.7.3 Medidas

Longitud total: 80 a 480 mm.

Longitud de la cola: 187 mm en promedio 153 a 218 mm.

Longitud de la pata trasera: 37 a 44 mm promedio.

Peso: 200 a 500 g.

2.7.4 Ciclo reproductivo

Puede ser a lo largo de todo el año, aunque se han reportado picos en primavera y otoño; las hembras son poliéstricas y pueden tener entre 1 y 12 camadas al año; presentan estro posparto. Las hembras son receptivas por un período de 20 horas, cada 4 a 6 días.

Tiempo de gestación: De 21 a 26 días.

2.7.5 Tamaño de la camada

Desde 2 hasta 22 crías; promedio 8 a 9. Las crías nacen ciegas y desnudas, pero pueden ver y están completamente cubiertas de pelo a los 15 días, dejando el nido a los 22 días, aproximadamente. Madurez sexual: Entre 2 y 3 meses.

2.7.6 Hábitos alimenticios

Omnívora, comiendo desde materia vegetal, hasta animal y en particular semillas, granos, nueces, vegetales y frutas, aunque también comen insectos y otros invertebrados. Esta especie come todo lo que el ser humano y más, incluyendo papel, cera de abejas, jabón, etc. (1).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Tipo y método de estudio:

La investigación fue de tipo experimental.

3.2 Ámbito de estudio

Se ejecutó en los laboratorios de Bioterio y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela Profesional de Nutrición Humana de la Universidad Nacional del Altiplano Puno, Perú.

- Sección Experimental Bioterio.
- Laboratorio de Bioquímica.

3.3 Población y muestra de investigación:

A. Población:

La población estuvo constituida por 25 ratas de la cepa Wistar con un promedio de peso de 175 g.

B. Muestra:

- **Muestra alimentaria**
 - ✓ Se utilizó el yacón variedad blanca para obtener el zumo a base de pulpa de yacón.
- **Muestra biológica**
 - ✓ En este estudio se utilizaron 25 ratas albinas Wistar provenientes de la Universidad Católica de Santa María – Arequipa. Para evaluar la capacidad hepatoprotector del zumo de yacón.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Ratas adultas albinas de la cepa Wistar.
- Ratas clínicamente sanas.
- 25 ratas hembras cepa Wistar

Criterios de exclusión

- Ratas enfermas
- Ratas recién nacidas o jóvenes.
- Menos de 25 ratas

3.4 Operacionalización de variables:

- **VARIABLE INDEPENDIENTE:**
 - ✓ Dosis de paracetamol (500mg y 750mg).
 - ✓ Del Consumo de zumo de *Smallanthus sonchifolius* (yacón) (2,5ml y 5ml).

- **VARIABLE DEPENDIENTE:**
 - ✓ Intoxicación hepática
 - ✓ Efecto hepatoprotector

CUADRO 5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DIMENSION	INDICADORES	INDICE
VARIABLE INDEPENDIENTE: ZUMO DE YACÓN	Consumo de zumo	ml/kg de peso de la rata	2.5ml y 5ml
VARIABLE DEPENDIENTE: INTOXICACION HEPATICA	Valores de perfil bioquímicos hepática	Transaminasa glutámica pirúvica (TGP)	4.0 – 14.0 U/L
		Deshidrogenasa láctica (LDH)	90 – 310 U/L

3.5 Métodos, técnicas, instrumentos de recolección de datos

La ejecución de trabajo de investigación se realizó en 2 etapas:

Primera etapa: Se administró paracetamol para producir una intoxicación hepática a las ratas.

- ✓ Fase adaptativo
- ✓ Fase experimental

Segunda etapa: Se aplicó el tratamiento con el zumo de yacón a las ratas.

A continuación se explica cada etapa del trabajo de investigación:

3.5.1 Primera etapa: Intoxicación hepática con paracetamol.

A.- Fase adaptativa:

❖ Manejo y cuidado de la ratas

Las ratas tuvieron el tiempo de 7 días de la fase de adaptación desde su adquisición hasta su uso, con el objetivo de tener ratas menos estresadas y más sanas, que proporcione un resultado experimental.

Todos los días se observaran las ratas para detectar cambios en el comportamiento, enfermedades, heridas o muerte. A los animales se les alojaron en jaulas, con acceso libre a 15g de una alimentación restringida moderada y agua 45ml sin controlar el sobrante. A las ratas se les cuidó en condiciones estándar de laboratorio a $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, una humedad relativa del $50 \pm 15\%$ y condición normales de iluminación (12 horas de luz/12 horas de oscuridad).

❖ Manejo de lecho o jaula

Las jaulas estaban diseñadas para realizar estudios experimentales, para retirar los desechos y evitar la contaminación. A cada rata se colocó en una jaula de 35 cm de largo, 28 cm de ancho y de 19 cm de altura.

B.- Fase experimental

La alimentación en la fase experimental hasta el final de la investigación se basó en una alimentación restringida moderada a los grupos experimentales. Que la alimentación restringida se observa en el cuadro 3.

CUADRO 6. Alimentos contenidos en la alimentación restringida moderada.

Alimentos	Grupo control	Grupos experimentales 1,2, 3 y 4
Arroz cocido + aceite	3 g	3 g
Maíz blanco	4 g	4 g
Clara de huevo cocido	1 g	1 g
Yema de huevo cocido	1 g	1 g
Lechuga	2 g	2 g
Galletas u otros	5 g	5 g
Total de alimentos	16 g	16 g

Fuente: Mijan A. "Técnicas y método de investigación en Nutrición Humana" 2002 (35).

Animales de experimentación: Se utilizaron 25 ratas hembras de 120 días de la cepa Wistar, aparentemente sanas, distribuidas en 5 grupos.

Para el estudio experimental se conformaron 1 grupo control y 4 grupos experimentales con los respectivos tratamientos:

Grupo control: Estuvo formado por 5 ratas hembras de 120 días, el tratamiento que se les brindó consistió en la administración de alimentación restringida moderada y 45 ml de agua sin controlar el sobrante.

Tratamientos:

Grupo experimental 1: estuvo conformado por 5 ratas hembras de 120 días clínicamente sanas, el tratamiento que se les brindó consistió en la administración de paracetamol de 500 mg/kg de peso para inducción a una intoxicación hepática durante 15 días y posteriormente se administró el zumo de yacón a base de la pulpa de yacón 2.5 ml/kg durante 30 días más una alimentación restringida moderada y 45 ml de agua sin controlar el sobrante.

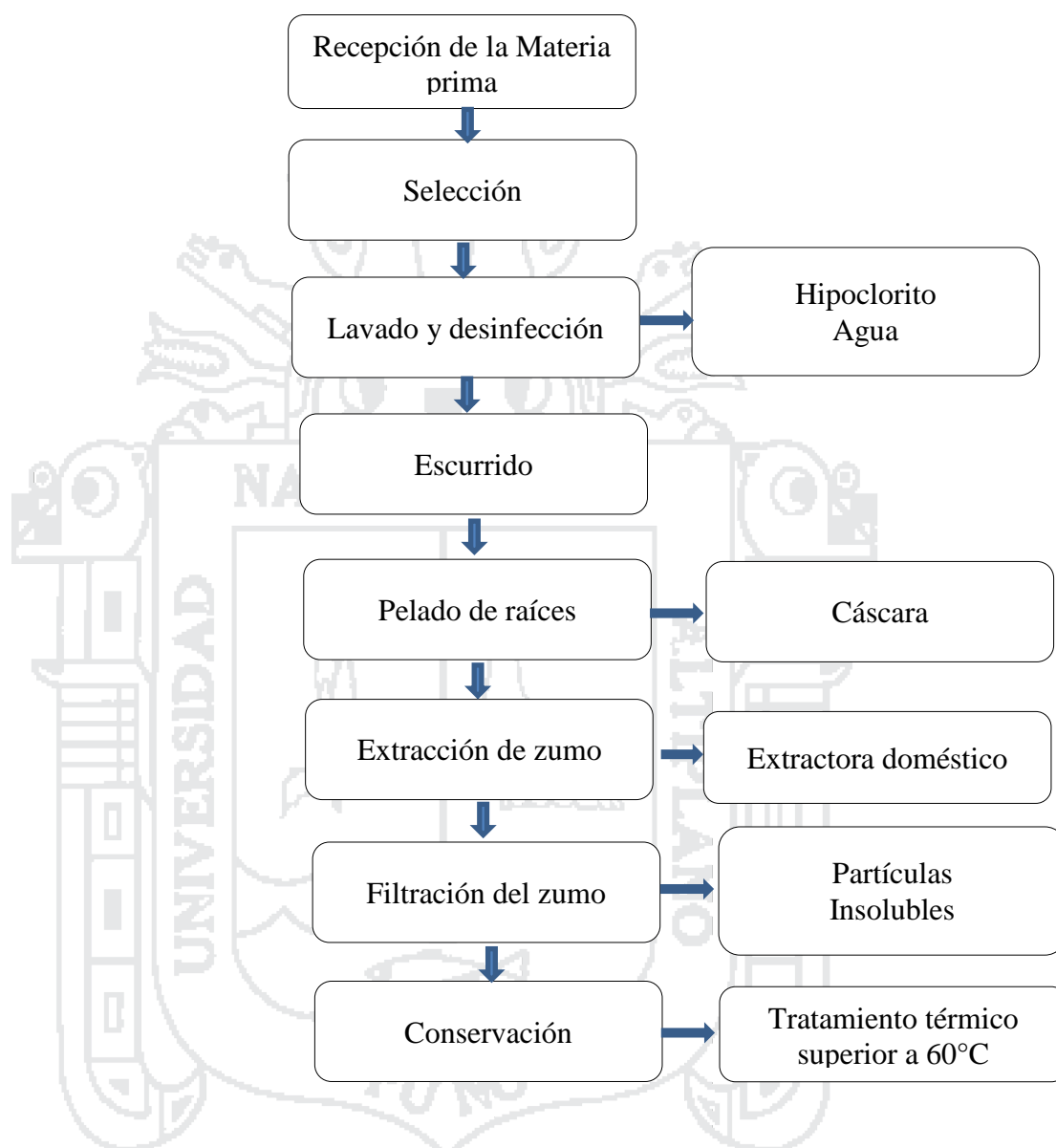
Grupo experimental 2: Estuvo conformado por 5 ratas hembras de 120 días clínicamente sanas, el tratamiento que se les brindó consistió en la administración de paracetamol de 500 mg/kg de peso para inducción a una intoxicación hepática durante 15 días y posteriormente se administró el zumo de yacón a base de la pulpa de yacón 5 ml/kg durante 30 días más una alimentación restringida moderada y 45 ml de agua sin controlar el sobrante.

Grupo experimental 3: Estuvo conformado por 5 ratas hembras de 120 días clínicamente sanas, el tratamiento que se les brindó consistió en la administración de paracetamol de 750 mg/kg de peso para inducción a una intoxicación hepática durante 15 días y posteriormente se administró el zumo de yacón a base de la pulpa de yacón 2.5 ml/kg durante 30 días más una alimentación restringida moderada y 45 ml de agua sin controlar el sobrante.

Grupo experimental 4: Estuvo conformado por 5 ratas hembras de 120 días clínicamente sanas, el tratamiento que se les brindó consistió en la administración de paracetamol de 750 mg/kg de peso para inducción a una intoxicación hepática durante 15 días y posteriormente se administró el zumo de yacón a base de la pulpa de yacón 5 ml/kg durante 30 días más una alimentación restringida moderada y 45 ml de agua sin controlar el sobrante.

3.5.2 Segunda etapa: Tratamiento con el zumo de yacón a en ratas

FIGURA 3. OBTENCIÓN DEL ZUMO DE YACÓN



1. **Recepción de la Materia prima:** La materia prima que se utilizó es aproximadamente después de 30 días de la cosecha.
2. **Selección:** Se descartaron aquellas raíces con signos de pudrición y contaminación microbiana. Las raíces muy pequeñas también se descartaron.
3. **Lavado y desinfección:** Los yacones se Lavaron con abundante agua para eliminar los restos de tierra y materia orgánica adheridos en la cáscara. Posteriormente, al sumergir el yacón en una solución de hipoclorito de sodio por 5 minutos, para reducir la carga microbiana en la materia prima.

4. Escurrido: consiste en eliminar el agua libre, para realizar un balance de la materia adecuado.

5. Pelado: Se usó peladores domésticos de papa. Es importante retirar minuciosamente toda la cáscara ya que en ella se concentra una cantidad muy alta de compuestos químicos propensos al pardeamiento enzimático.

6. Extracción de zumo: Para la extracción del jugo de yacón hemos propuesto un extractor basado en el diseño de modelos domésticos que habitualmente se usan para hacer jugo. Este extractor contiene un disco abrasivo rotante que tritura la raíz y permite una separación inmediata del jugo y del bagazo. Un taller especializado puede construir el extractor sin mayores problemas, pero la construcción puede requerir ciertos ajustes para asegurar que el bagazo expulsado contenga el menor nivel de humedad posible. En esta etapa se pierde alrededor del 20% del peso de las raíces peladas en forma de bagazo. La merma es grande debido a que el bagazo es eliminado con un contenido de humedad muy alto (más del 80% del peso del bagazo está en forma de jugo).

7. Filtración del jugo: Para filtrar al zumo se utilizó un colador pequeño, en el cual se retuvo el bagazo. El objetivo es disminuir la carga de partículas insolubles en el jugo.

8. Conservación: El zumo obtenido se conservó en un frasco de color ámbar.

- Para evitar el pardeamiento se realizó el tratamiento térmico al zumo que recién se extrae. Para ello se usó un recipiente en el que se recibe el zumo que sale del extractor. La temperatura dentro del recipiente debe ser permanentemente superior a 60°C a 70°C con el fin de desactivar las enzimas polifenoloxidasas (la mayoría de enzimas pierden irreversiblemente su actividad a partir de esta temperatura). De este modo, a medida que el zumo sale del extractor y cae en el recipiente, se desactivan las enzimas responsables del pardeamiento.

CUADRO 7. Definiciones de grupos experimentales

	GRUPOS	DESCRIPCIÓN	N° DE RATAS	DOSIS DE PARACETAMOL
	GRUPO CONTROL	Administración de alimentación restringida moderada.	5	0 mg
TRATAMIENTO	GRUPO: EXPERIMENTAL 1	Administración de paracetamol durante 15 días (inducción) Administración de zumo de yacón de 2.5 ml durante 30 días (tratamiento) y alimentación restringida moderada.	5	500 mg de paracetamol por kg de peso corporal.
	GRUPO EXPERIMENTAL 2	Administración de paracetamol durante 15 días (inducción) Administración de zumo de yacón de 5 ml durante 30 días (tratamiento) y alimentación restringida moderada.	5	500 mg de paracetamol por kg de peso corporal.
	GRUPO EXPERIMENTAL 3	Administración de paracetamol durante 15 días (inducción) Administración de zumo de yacón de 2.5 ml durante 30 días (tratamiento) y alimentación restringida moderada.	5	750 mg de paracetamol por kg de peso corporal.
	GRUPO EXPERIMENTAL 4	Administración de paracetamol durante 15 días (inducción) Administración de zumo de yacón 5 ml durante 30 días (tratamiento) y alimentación restringida moderada.	5	750mg de paracetamol por kg de peso corporal.

3.6 Determinación de los marcadores hepáticos

a) Método

Se utilizó el método bioquímico para determinar los valores de perfil bioquímicos hepática con un equipo multicanal, en la que se utilizó una muestra micro capilar de 2 ug.

b) Técnica

Se utilizó la técnica directa para determinación de los valores de perfil bioquímicos hepática ratas *wistar* hembras para la toma de muestra sanguínea. Se requiere un ayuno mínimo de 9 horas y se considera ideal las 12 horas, debido a que el depuramiento de los enzimas es de 6 a 9 horas. Al inicio y al final de la fase experimentación con zumo de yacón.

c) Procedimiento.- El procedimiento será el siguiente:

- Primero se procedió a colocar los guantes para aislarse del contacto accidental de la sangre.
- La piel de la rata debe estar limpia, no debe tener ningún aditamento que obstruya la circulación capilar.
- Después se tomara la parte inferior de cola y se procederá a la desinfección con alcohol yodado para eliminar los microorganismos existentes.
- Posteriormente teniendo la zona desinfectada se procederá a hincar la zona.
- Luego se presiona para estimular que la sangre capilar fluya
- Se obtendrá la muestra en los tubos capilares codificadas de diferentes muestras biológicas.
- Se llevó al laboratorio de biología de la Universidad Nacional del Altiplano.

a) Determinación de transaminasa glutámica pirúvica

- Centrifugar a 100/3000 RXM

Cuadro 8. Preparación de batería de tubos

Soluciones	Tubos de ensayo (ml)		
	Blanco	Estándar	Muestra
Agua destilada	50 ul		
Suero patrón		50 ml	
Suero sanguíneo			50 ul
Reactivo TGP	3.5 ml	3.5 ml	3.5 ml

Mezclar e incubar por 15 minutos a 37°C.

Leer la absorbancia en el espectrofotómetro de 540 nm.

Anotar los resultados de absorbancia (abs. M, abs. S y abs. B)

Reemplazar en la siguiente fórmula, las absorbancias:

$$\text{Abs} \times 1746 = \text{Abs}$$

$$\frac{\text{Abs} \times 0.167}{\text{Actividad (U/L)}} = \Delta A/\text{min} \times 1746$$

b) determinación de deshidrogenasa láctica

- Centrifugar a 100/3000 RXM

CUADRO 9. Preparación de batería de tubos.

Soluciones	Tubos de ensayo (ml)		
	Blanco	Estándar	Muestra
Agua destilada	50 ul		
Suero patrón		50 ml	
Suero sanguíneo			50 ul
Reactivo LDH	3.5 ml	3.5 ml	3.5 ml

Mezclar e incubar por 15 minutos a 37°C.

Leer la absorbancia en el espectrofotómetro de 540 nm.

Anotar los resultados de absorbancia (abs. M, abs. S y abs. B)

Reemplazar en la siguiente fórmula, las absorbancias:

$$\text{Abs} \times 1746 = \text{Abs}$$

Abs x 0.167

----- = Δ A/min x 1746

Actividad (U/L)

3.7 Recursos necesarios

Recursos materiales

- Material de escritorio
- Material bibliográfico
- Recursos alimentarios: Yacón, Arroz, aceite, Maíz blanco, huevo, lechuga, galletas y otros.
- **Material biológico:**
 - ✓ 25 ratas albinas de la raza Wistar
- **Material quirúrgico:** Guantes, quirúrgicos, Algodón, Lanceta, Tubos capilares y Alcohol 96%.
- **Material de protección:** Guantes, Mandil, Gorro y Barbijo
- **Material diverso:** Jeringas descartables de tuberculina, Jaulas múltiples de malla de alambre, Comedero, bebedero y Tubos de ensayos
- **Equipos:** Balanza y Calculadora.
- **Reactivos:** TGP, LDH.

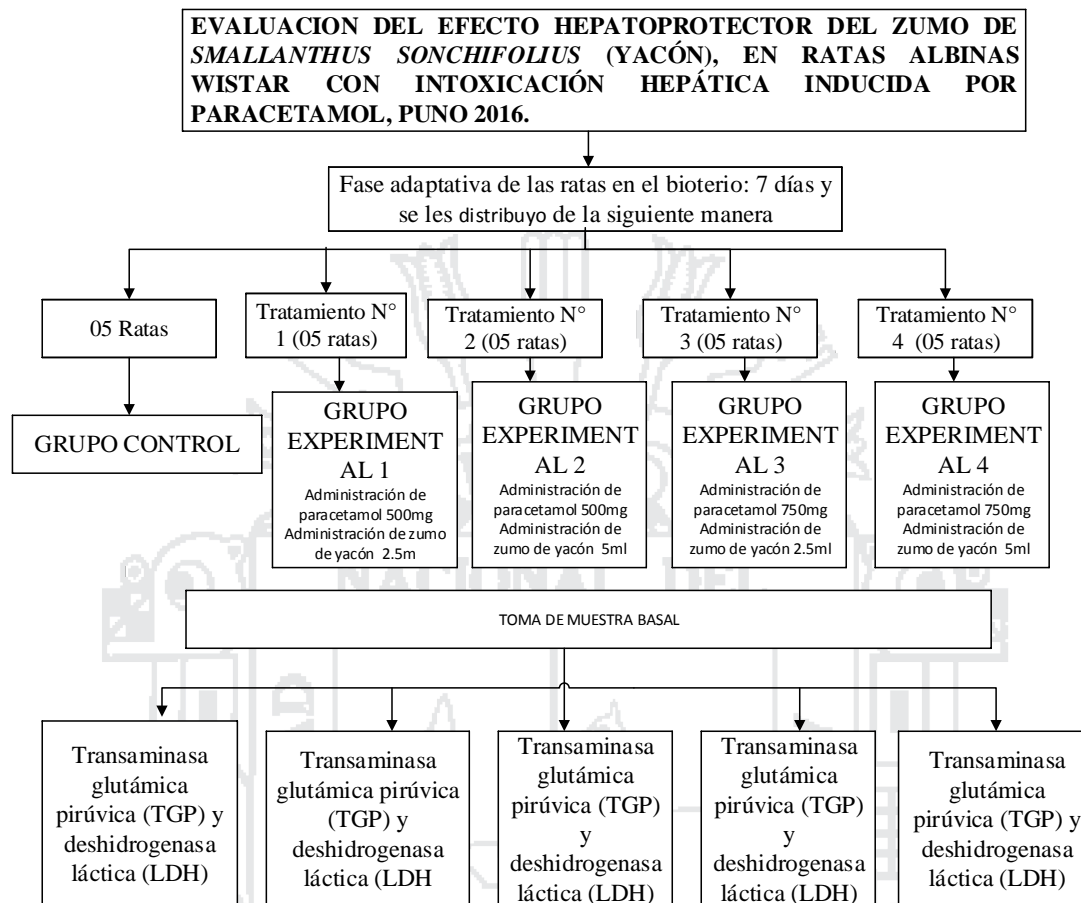
Servicios y movilidad

- Internet.
- Impresiones.

Recursos humanos

- Tesista.
- Director de Tesis
- Estadístico

3.8 DISEÑO EXPERIMENTAL



3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

a) Instalaciones:

Las instalaciones destinadas para el alojamiento de los animales de experimentación estarán destinadas a cubrir todas las necesidades de la muestra biológica de experimentación, satisfaciendo el bienestar del animal y las necesidades de la investigación.

En términos generales:

- ✓ Proporcionar el espacio adecuado que permita movimientos y adopciones de las posturas normales de la muestra biológica y proteger de amenazas externas.
- ✓ Cerrado a prueba de escape y amenazas
- ✓ Adecuada ventilación y conforme a las necesidades biológicas
- ✓ Jaulas de material resistente al lavado desinfección frecuente y permita la observación de los animales.

b) Técnicas de experimentación

El animal será manejado siempre con cuidado pero con firmeza procurando la seguridad del personal que lo manipula, se evitara la lucha y el estrés en todo momento porque puede alterar la situación del estado metabólico de la muestra biológica (35).

3.10 DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En la siguiente investigación se plantea las siguientes hipótesis estadísticas:

H₀: El zumo de yacón no tiene un efecto hepatoprotector en la intoxicación hepática en ratas inducida por la administración de paracetamol.

H_a: El zumo de yacón tiene un efecto hepatoprotector en la intoxicación hepática en ratas inducida por la administración de paracetamol.

Para evaluar los resultados se utilizó el Análisis de la Varianza o análisis multivariado.

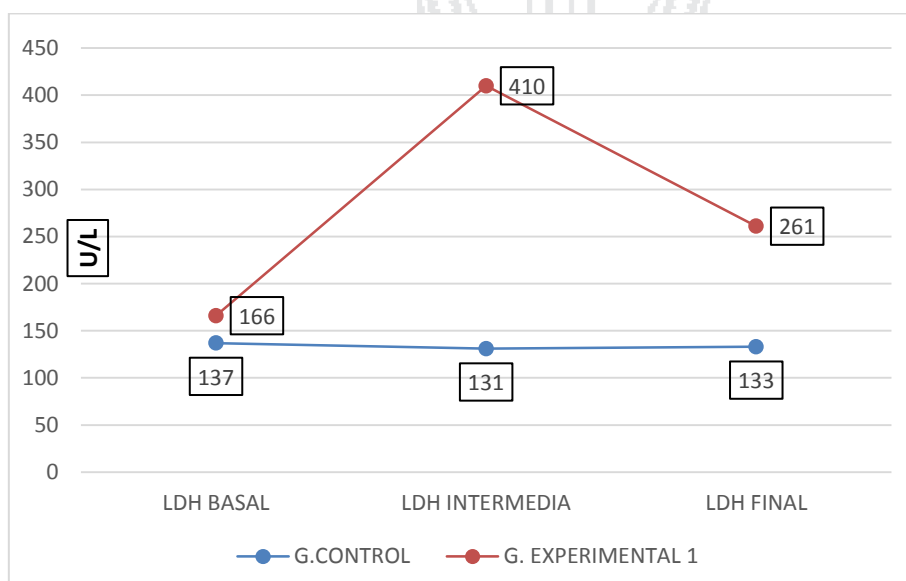
Este análisis es para demostrar si existe diferencia significativa entre tratamientos, para luego con una prueba de comparaciones múltiples de Tukey hallar el mejor tratamiento.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el uso del programa estadístico InfoStat/L.

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 NIVELES DE DESHIDROGENASA LÁCTICA (LDH) Y TRANSAMINASA GLUTAMICA PIRUVICA (TGP) EN RATAS EXPERIMENTALES.

GRAFICO 1. Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) en ratas del grupo experimental 1 en comparación con el grupo control, Puno 2016.



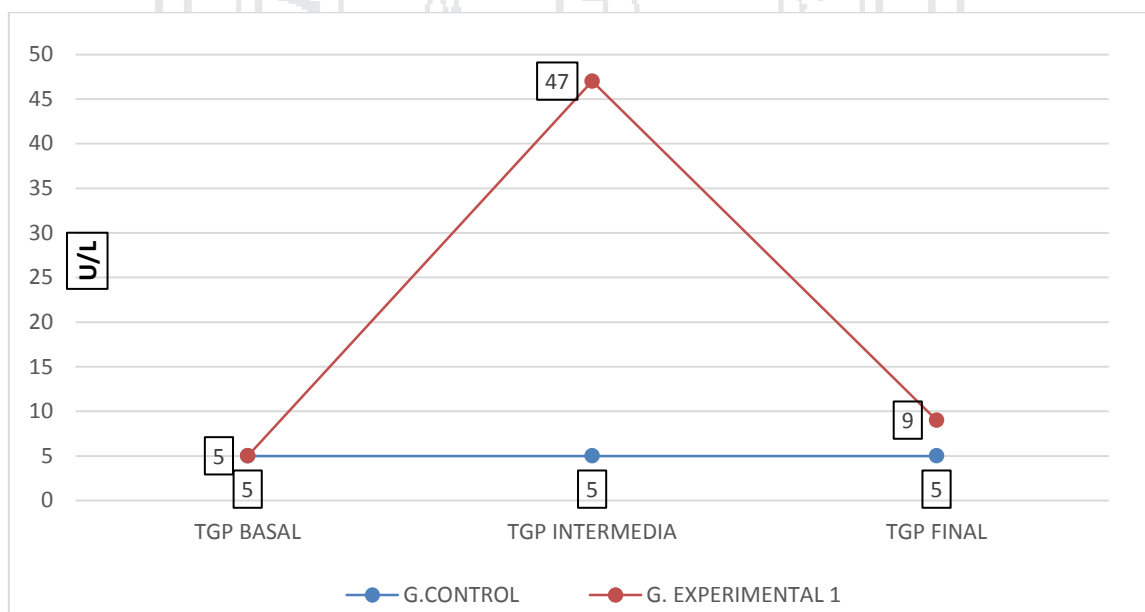
Fuente: Elaboración propia de la investigación.

En el gráfico 1 se observó los niveles en promedio de deshidrogenasa láctica (LDH) en ratas del grupo experimental 1 en comparación con el grupo control, donde se puede observar que una toma basal, los dos grupos se encuentran dentro de los valores normales, tanto el grupo control con 137 U/L y el grupo experimental 1 con 166 U/L; después de 15 días de intoxicación con paracetamol (500mg/kg de peso) se produce una intoxicación ya que los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) se elevaron en el grupo experimental 1 donde hubo un daño hepático a comparación del grupo control. Seguidamente una vez que las ratas ya se encontraron intoxicados se empezó con el tratamiento que consiste en la administración de zumo de yacón 2.5 ml /kg durante 30 días más alimentación restringida moderada donde los resultados de deshidrogenasa láctica disminuye a un promedio 261 U/L; sin embargo se comparó con el grupo control donde sus niveles de LDH se mantienen dentro de los valores normales de 90 a 310 U/L respectivamente.

Discusión:

Según Chura M. (2013). En relación con el comportamiento del yacón frente al radical ABTS+ pudo apreciarse que los menores valores CI50 correspondieron a la hoja morada y a la raíz morada, muestras que tuvieron valores de 4.75mg/mL y 5.38 mg/mL respectivamente, así mismo, la hoja blanca y la raíz blanca mostraron valores CI50 de 7.0 mg/mL y 10.0 mg/mL respectivamente, correspondiendo de esta manera mayor eficacia antioxidante a la hoja morada. Las mayores concentraciones de Polifenoles, Vitamina C, Flavonoides, y Antocianinas se encontraron en: Polifenoles, Hoja Blanca 88.98 mg equivalentes de ácido gálico/100 g de muestra; Flavonoides, Hoja Blanca 48.23 mg equivalentes de catequina/100 g de muestra; Vitamina C, Hoja Blanca 26.54 mg/100 g de muestra; Antocianinas, Raíz Morada μ moles/100 g muestra.

GRAFICO 2. Niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) en ratas del grupo experimental 1 en comparación con el grupo control, Puno 2016.



Fuente: Elaboración propia de la investigación.

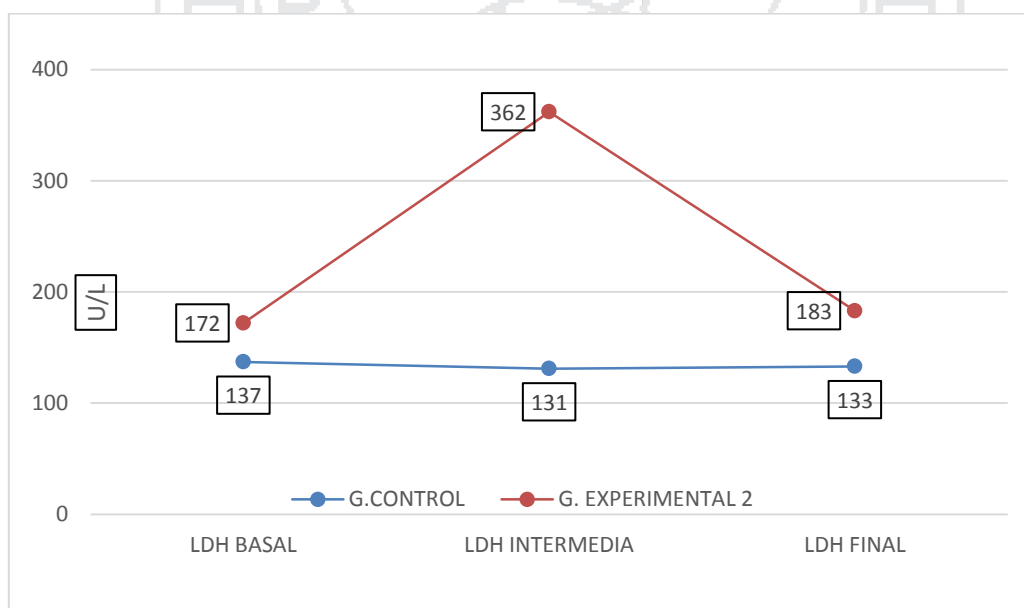
En el gráfico 2 muestra los resultados de la transaminasa glutámica pirúvica del grupo experimental 01, donde el basal promedio fue de 5 U/L encontrándose dentro de los valores normales, transaminasa glutámica pirúvica intermedia (muestra tomada a los 15 días de intoxicación con paracetamol 500mg/kg de peso) en promedio fue de 47 U/L con intoxicación hepática y transaminasa

glutámica pirúvica final (muestra tomada a los 30 días de tratamiento con zumo de yacón 2.5 ml/gr más una alimentación restringida moderada) en promedio es de 9 U/L, a la vez se comparó con el grupo control donde los niveles de transaminasa glutámica pirúvica se encontraron dentro de los niveles normales sin diferencia significativa.

Discusión:

Sánchez A y Sotomayor G (2015), administraron el zumo de *Opuntia ficus indica* "tuna" variedad morada redujo de forma significativa actividad del ALT en los tres grupos tratados, solo en el grupo VI la reducción fue significativa para el AST y GGT, comparados con el grupo II. Los grupos tratados con zumo de tuna V y VI expresaron concentraciones superiores a los encontrados en el grupo II, siendo esto significativo, sin embargo los niveles de proteínas totales no mostraron variaciones significativas entre ellos. Los grupos IV y V expresaron concentraciones menores de bilirrubina total respecto al grupo II, pero sin embargo los niveles de bilirrubina directa en estos grupos fueron del 31,54% y 41,67% respectivamente. Los niveles de TBARS en tejido hepático en los tres grupos tratados con zumo mostraron concentraciones inferiores al grupo II, los mismos resultados se observan en la concentración de TBARS en suero, respecto al grupo II. El índice hepático fue menor en los grupos IV y VI.

GRAFICO 3. Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) en ratas del grupo experimental 2 en comparación con el grupo control, Puno 2016.



Fuente: Elaboración propia de la investigación.

En el gráfico 3 se observó los valores de deshidrogenasa láctica de las ratas del grupo experimental 2 en comparación al control.

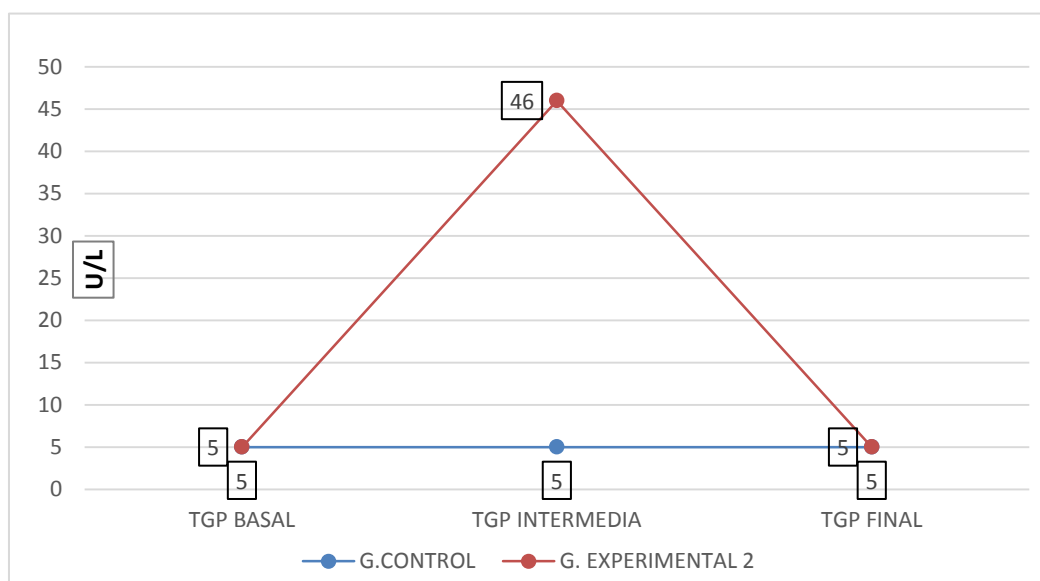
En el grupo experimental 2 se tuvo una toma basal de 172 U/L, y a los 15 días de administración de paracetamol se obtuvo una muestra promedio de 362 U/L, una vez que las ratas ya se encontraron intoxicados se empezó con el tratamiento que consiste en la administración de zumo de yacón 5ml/kg más una alimentación moderada restringida durante 30 días donde los resultados deshidrogenasa láctica disminuyen a un promedio 183 U/L obteniendo los valores normales.

Discusión:

Según Salas A, et al (2012) en su estudio “Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Smallanthus sonchifolius* (yacón) en un modelo de intoxicación con acetaminofén”, muestra que hay un alto contenido de antioxidantes en las hojas de yacón, Dicho extracto presentó buena capacidad antioxidante, según los indicadores que evaluaron. El contenido de polifenoles totales (736 ug/mL) fue mayor al de otras especies, como *A. cordifolia* (220 ug/mL), que ha demostrado tener un efecto hepatoprotector. Los polifenoles y flavonoides están presentes en frutas, verduras, extractos vegetales, y constituyen una excelente fuente de antioxidantes que pueden contribuir a restablecer el equilibrio Prooxidante/antioxidante en una situación de estrés oxidativo.

Según los resultados obtenidos de se muestra que hubo una disminución significativa en el grupo experimental 2 ya que llegó a los valores normales (90-310 U/L) LDH.

GRAFICO 4. Niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) en ratas del grupo experimental 2 en comparación con el grupo control, Puno 2016.



Fuente: Elaboración propia de la investigación.

En el gráfico 4 muestra los resultados de las pruebas de transaminasa en el grupo experimental 2 conformado por cinco ratas fueron los siguientes el TGP basal promedio fue de 5 U/L, TGP intermedia (muestra tomada a los 15 días de intoxicación con paracetamol 500 mg/kg de peso) en promedio fue de 46, y TGP final (muestra tomada a los 30 días de tratamiento con zumo de yacón 5 ml/gr más una alimentación restringida moderada) en promedio es de 5 U/L.

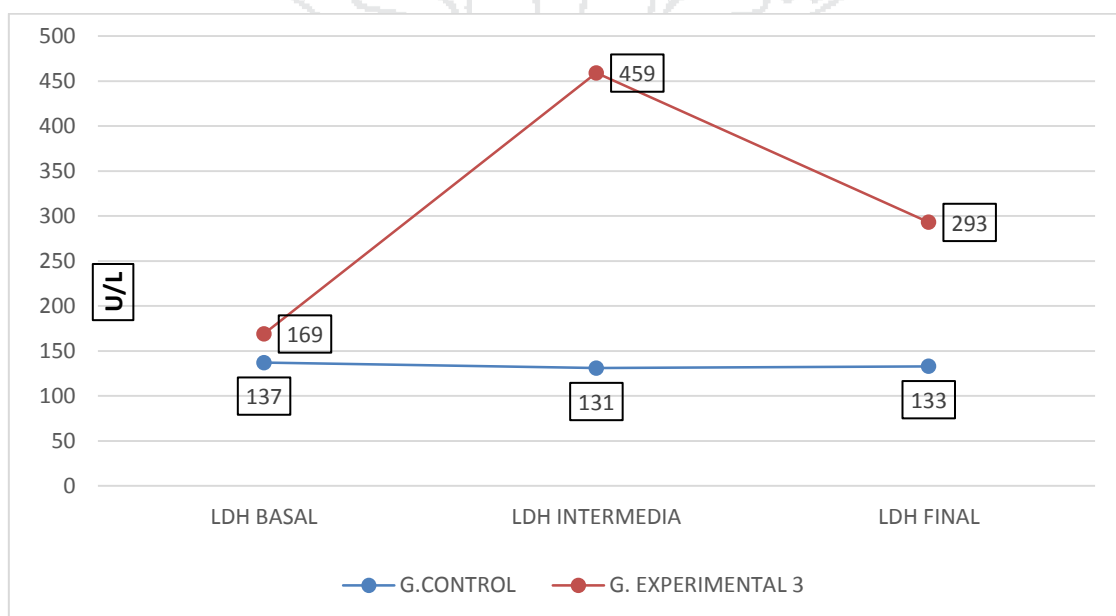
Discusión:

ASQUI M (2012), experimentó en ratas divididas en 3 grupos: GA, GB, GC quienes recibieron el extracto, a una concentración de 100%, 50% y 25% respectivamente por 9 días, al octavo día administró tetracloruro de carbono. Realizó pruebas de ASAT (valores normales: 10 - 34 U/L) y ALAT (valores normales: 4 -14 U/L) y extrajo los hígados para el análisis histopatológico. En la prueba de ASAT y ALAT en el grupo GA elevaron en un promedio de 6,81% del valor normal; GB aumentó un 51,71% y GC0 un 67,37%. En el análisis estadístico comprobó que las transaminasas están en proporción directa con la destrucción hepática. El diente de león es hepatoprotector ya que en las

pruebas de transaminasas y en el examen histopatológico evidenció un leve daño hepático con dosis altas del extracto.

Según los resultados obtenidos se demuestra que hubo una disminución significativa en el grupo experimental 2 ya que llegó a los valores normales TGP.

GRAFICO 5. Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) en ratas del grupo experimental 3 en comparación con el grupo control, Puno 2016.



Fuente: Elaboración propia de la investigación.

En el gráfico 5 se observó los valores de deshidrogenasa láctica de las ratas del grupo experimental 3 en comparación al control.

En el grupo experimental 3 se tuvo una toma basal de 169 U/L, y a los 15 días de administración de paracetamol se obtuvo una muestra promedio de 459 U/L, una vez que las ratas ya se encontraron intoxicados se empezó con el tratamiento que consiste en la administración de zumo de yacón 2.5 ml/kg más una alimentación moderada durante 30 días donde los resultados de deshidrogenasa láctica disminuyen a un promedio 293 U/L encontrándose dentro de los niveles normales.

Discusión:

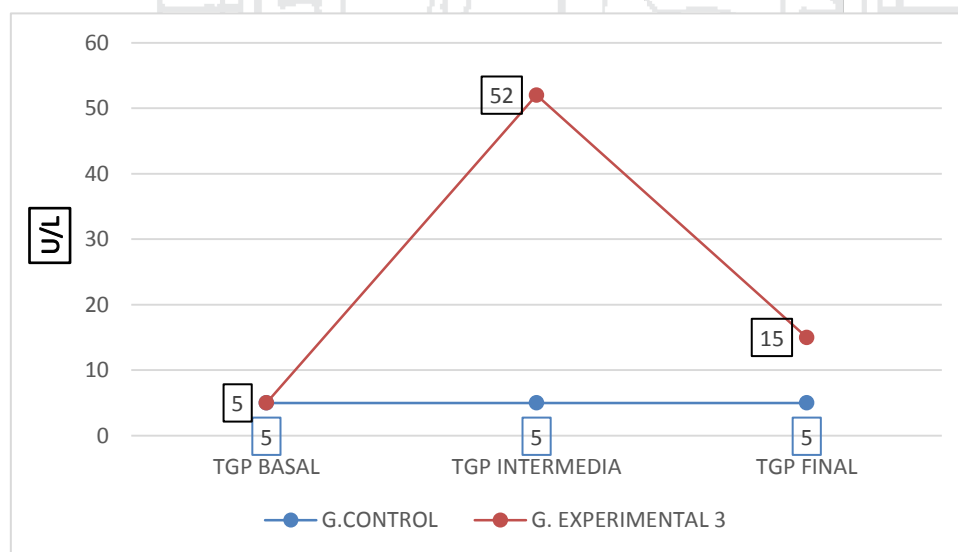
HUAMÁN O, et al. (2013), Trataron con extracto acuoso solo disminuyó los indicadores BT y BI ($p < 0,01$), TBARS en suero ($p < 0,05$) y hubo disminución de

la masa hepática de -13,2% ($p < 0,01$). En el grupo que recibió el extracto hidroetanólico redujo la BT, BI ($p < 0,01$), BD ($p < 0,05$), TBARS en hígado ($p < 0,01$) y la masa hepática -9,37%. Conclusiones: Los extractos acuoso e hidroetanólico de hojas de Bixa orellana (achiote) presentarían efecto hepatoprotector frente al paracetamol a dosis tóxica, en ratas.

Si bien la LDH es abundante en las células de los tejidos, cuando los tejidos se dañan a causa de una lesión o una enfermedad, liberan más LDH en el torrente sanguíneo. Se intoxicó al hígado con la administración de paracetamol 500 mg/kg de peso, para que eleve los marcadores hepáticos.

También es importante señalar que después de los 15 días de administración del paracetamol más una alimentación moderada restringida, hubo un aumento significativo de deshidrogenasa láctica de 459 U/L. esto debido a la intoxicación hepática.

GRAFICO 6. Niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) en ratas del grupo experimental 3 en comparación con el grupo control, Puno 2016.



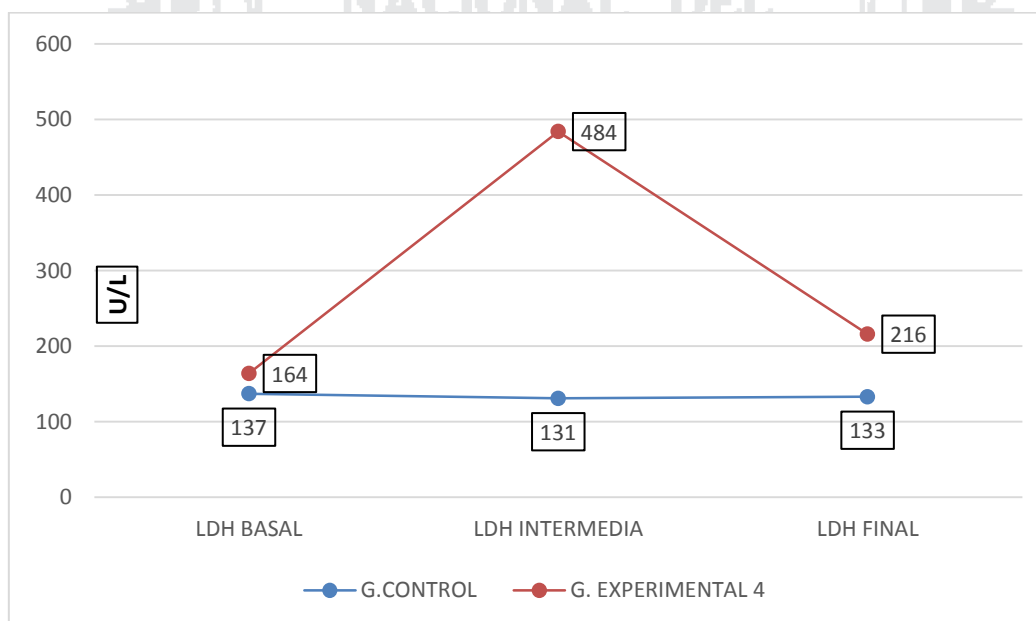
Fuente: Elaboración propia de la investigación.

En el gráfico 6 indicamos los resultados de las pruebas de transaminasa en el grupo experimental 3 conformado por cinco ratas fueron los siguientes el TGP basal promedio fue de 5 U/L, TGP intermedia (muestra tomada a los 15 días de intoxicación con paracetamol 750 mg/kg de peso) en promedio fue de 52 U/L, y TGP final (muestra tomada a los 30 días de tratamiento con zumo de yacón 2.5 ml/gr más una alimentación restringida moderada) en promedio es de 15 U/L.

Discusión:

Según Veloz D. (2013). Después de administrar paracetamol las pruebas ASAT y ALAT en el grupo GA se elevaron en un promedio de 0,7% del valor normal; GB aumentó un 46% y GC un 85,7%. Por otro lado el Boldo es hepatoprotector ya que en las pruebas de transaminasas y en el examen histopatológico se evidenció un leve daño hepático con dosis altas del extracto.

GRAFICO 7. Niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) en ratas del grupo experimental 4 en comparación con el grupo control, Puno 2016.



Fuente: Elaboración propia de la investigación.

En el gráfico 7 se puede observar los valores de deshidrogenasa láctica de las ratas del grupo experimental 4 en comparación al control.

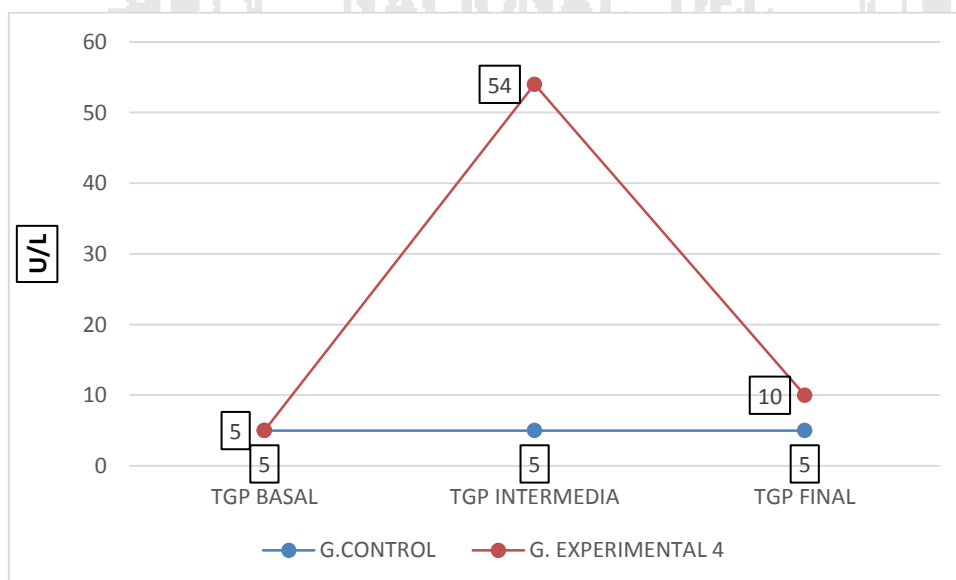
En el grupo experimental 4 se tuvo una toma basal de 164 U/L, y a los 15 días de administración de paracetamol se obtuvo una muestra promedio de 484 U/L, una vez que las ratas ya se encontraron intoxicados se empezó con el tratamiento que consiste en la administración de zumo de yacón 5 ml/kg más una alimentación moderada restringida durante 30 días donde los resultados

deshidrogenasa láctica disminuyen a un promedio 216 U/L obteniendo los valores normales sin diferencia significativa.

Discusión:

ASQUI M. (2012), en la prueba de ASAT y ALAT en el grupo GA elevaron en un promedio de 6,81% del valor normal; GB aumentó un 51,71% y GC0 un 67,37%. En el examen histopatológico el GA tuvo 40% de destrucción hepática, GB 90% y GC 95%. En el análisis estadístico comprobó que las transaminasas están en proporción directa con la destrucción hepática.

GRAFICO 8. Niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) en ratas del grupo experimental 4 en comparación con el grupo control, Puno 2016.



Fuente: Elaboración propia de la investigación.

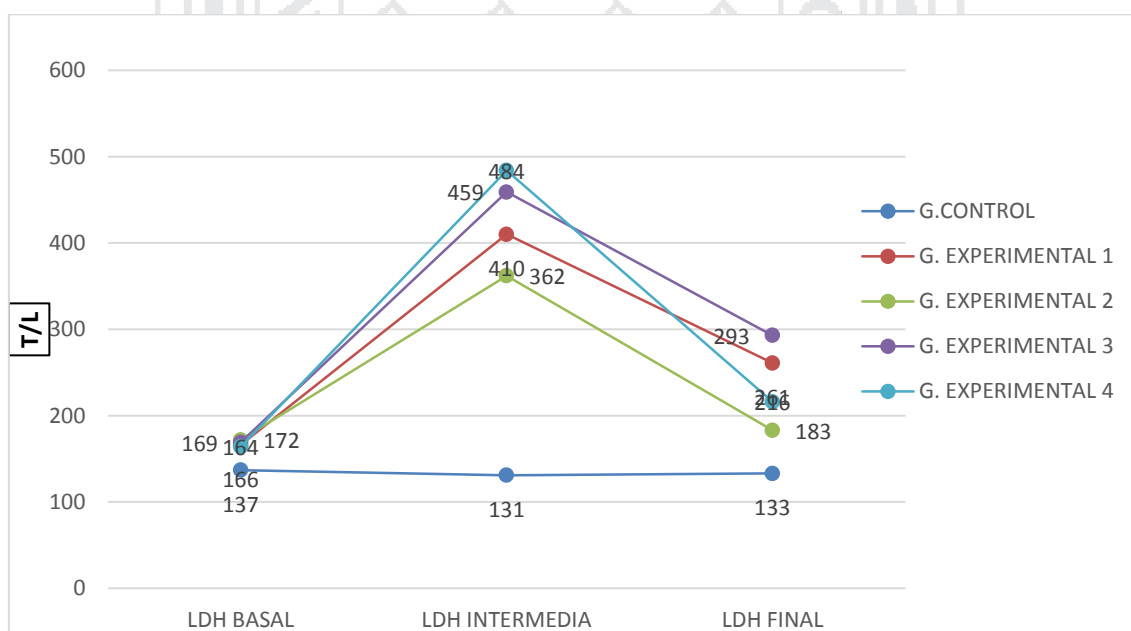
En el gráfico 8 muestra los resultados de las de transaminasa glutámica pirúvica del grupo experimental 4, donde el basal promedio fue de 5 U/L encontrándose dentro de los valores normales, transaminasa glutámica pirúvica intermedia (muestra tomada a los 15 días de intoxicación con paracetamol 750mg/kg de peso) en promedio fue de 54 U/L con intoxicación hepática y transaminasa glutámica pirúvica final (muestra tomada a los 30 días de tratamiento con zumo de yacón 5 ml/gr más una alimentación restringida moderada) en promedio es de 10 U/L. A la vez se comparó con el grupo

control donde los niveles de transaminasa glutámica pirúvica se encontraron dentro de los niveles normales sin diferencia significativa.

Discusión:

CABALLERO J. (2014), empleó 48 ratas Holtzman machos adultos de 2 meses de edad. Las ratas fueron distribuidas de forma aleatoria en seis grupos (n=8). Los cuales recibieron los siguientes tratamientos, por diez días, vía peroral: grupos I y II: suero fisiológico 10ml/kg; grupo III: silim arina 100mg/kg; grupo IV: 50mg/kg; grupo V: 300mg/kg y grupo VI: 800mg/kg de suspensión de almendra de semilla, Cucurbita maxima. Al sexto día de tratamiento los grupos del II al VI recibieron paracetamol a 400mg/kg vía peroral, con una hora de diferencia del tratamiento anterior, hasta completar los diez días. La suspensión de la almendra de semilla de Cucurbita maxima (zapallo macre) ejerce un efecto hepatoprotector, esto se evidencia en los indicadores enzimáticos (ALT y AST), albúmina, proteínas totales y TBARS en hígado. Conclusiones: La almendra de semilla de Cucurbita maxima (zapallo macre) ejerce un efecto hepatoprotector.

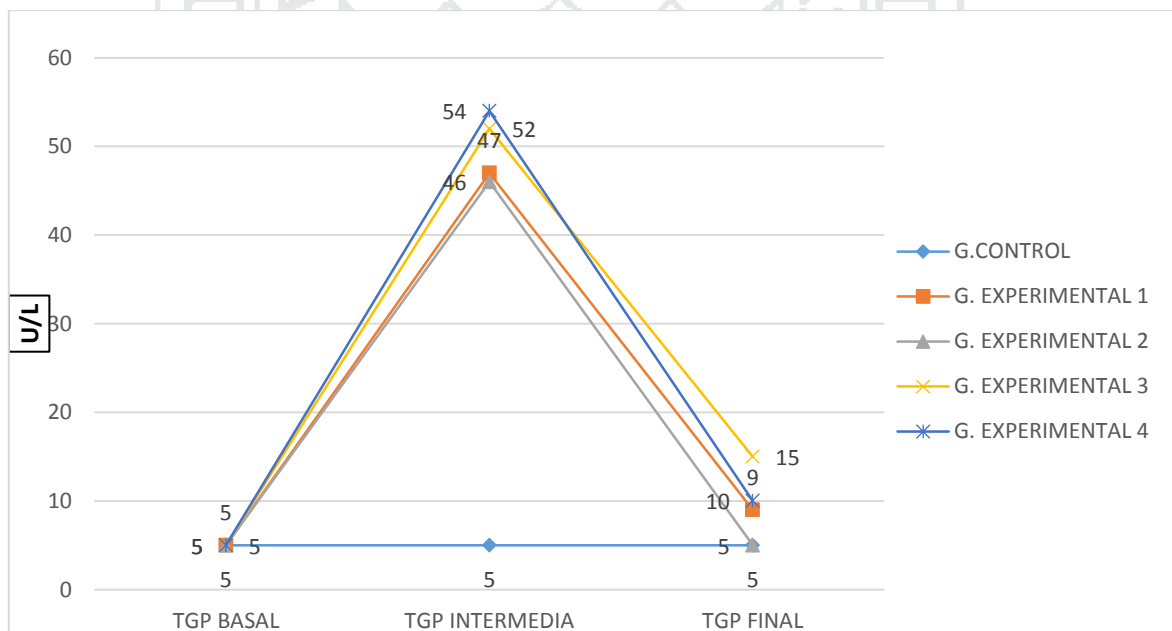
GRAFICO 9. Comparación de los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) de los cinco grupos experimentales, Puno 2016.



Fuente: Elaboración propia de la investigación.

En el grafico 9 se muestra la comparación entre los cuatro experimentales y el grupo control; donde el grupo control muestra que los valores de deshidrogenasa láctica (LDH) mantuvieron desde la basal hasta la final; los valores de deshidrogenasa láctica basal en los 4 grupos experimentales fueron los siguiente: en el grupo experimental 1 fue un promedio de 166 U/L, en grupo experimental 2 fue 172 U/L, en grupo experimental 3 fue 169 U/L y en el experimental 4 fue un promedio de 164 U/L, después de 15 días de intoxicación con paracetamol (500 mg/kg (grupos experimentales 1 y 2) y con paracetamol 750 mg/kg (grupos experimentales 3 y 4)) los niveles de deshidrogenasa láctica aumentaron a un promedio de 410 U/L en el grupo experimental 1, en grupo experimental 2 a 362 U/L, en grupo experimental 3 a 459 U/L y en el experimental 4 a un promedio de 484 U/L, una vez iniciado el tratamiento con zumo de yacón por un promedio de 30 días los valores disminuyeron a un promedio de 261 U/L en el grupo experimental 1, en grupo experimental 2 a 183 U/L, en grupo experimental 3 a 293 U/L y en el experimental 4 a un promedio de 216 U/L (Anexo N° 04).

GRAFICO 10. Comparación de los niveles de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) de los cinco grupos experimentales, Puno 2016.



Fuente: Elaboración propia de la investigación.

En el gráfico 10 se muestra la comparación entre los cuatro experimentales y el grupo control; donde el grupo control muestra que los valores de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) mantuvieron desde la basal hasta la final; los valores de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) basal en los 4 grupos experimentales fue un promedio de 5 U/L, después de 15 días de intoxicación con paracetamol (500 mg/kg (grupos experimentales 1 y 2) y con paracetamol 750 mg/kg (grupos experimentales 3 y 4)) los niveles de transaminasa glutámica pirúvica aumentaron a un promedio de 47 U/L en el grupo experimental 1, en grupo experimental 2 a 46 U/L, en grupo experimental 3 a 52 U/L y en el experimental 4 a un promedio de 54 U/L, una vez iniciado el tratamiento con zumo de yacón por un promedio de 30 días los valores disminuyeron a un promedio de 5 U/L en el grupo experimental 1, en grupo experimental 2 a 9 U/L, en grupo experimental 3 a 15 U/L y en el experimental 4 a un promedio de 10 U/L (Anexo N° 04).

4.2 EFECTO DEL ZUMO DE YACÓN CONSUMIDAS POR LAS RATAS ALBINAS HEMBRAS EN LOS MARCADORES HEPÁTICOS (LDH Y TGP).

TABLA 1. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático deshidrogenasa láctica (DHL) (ANOVA).

Variable	N	R ²	Adj R ²	CV
LDH	50	0.80	0.78	21.01

Analysis of variance table (Partial SS)

S.V.	SS	df	MS	F	p-value
Model.	669436.84	5	133887.37	35.29	<0.0001
YACON	381244.52	4	95311.13	25.12	<0.0001
GRUPO	288192.32	1	288192.32	75.97	<0.0001
Error	166923.88	44	3793.72		
Total	836360.72	49			

Lo más relevante a mencionar es que el análisis de varianza realizado a los cinco tratamientos (GC, GE1, GE2, GE3 Y GE4) nos da un valor de $p=0.0001$.

Como $p=0.0001$ es menor que 0.05 entonces se rechaza la hipótesis nula (H_0) y se acepta la hipótesis alterna (H_a), es decir, existe diferencia entre los

tratamientos, cantidad de dosis de zumo de yacón con un nivel de confianza a un 95%.

Como $p=0.0001$ es menor que 0.05 entonces se acepta la hipótesis alterna, es decir el zumo de *smallanthus sonchifolius* (yacón), tiene efecto hepatoprotector en ratas albinas *wistar* inducidas con intoxicación hepática por paracetamol. Por lo tanto según se observan en la tabla, el grupo experimental 2 es él tuvo mayor efecto siendo intoxicado con paracetamol con 500 mg/kg de peso y fue tratado con dosis de zumo de yacón 5 ml/kg.

TABLA 2. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático deshidrogenasa láctica LDH (Prueba de comparación múltiple de TUKEY).

Test:Tukey Alpha:=0.05 LSD:=78.34179

Error: 3793.7245 df: 44

YACON	Means	n	S.E.	
T1	132.30	10	19.48	A
T3	272.50	10	19.48	B
T2	335.40	10	19.48	B C
T5	349.80	10	19.48	B C
T4	375.80	10	19.48	C

Means with a common letter are not significantly different ($p > 0.05$)

Test:Tukey Alpha:=0.05 LSD:=35.11011

Error: 3793.7245 df: 44

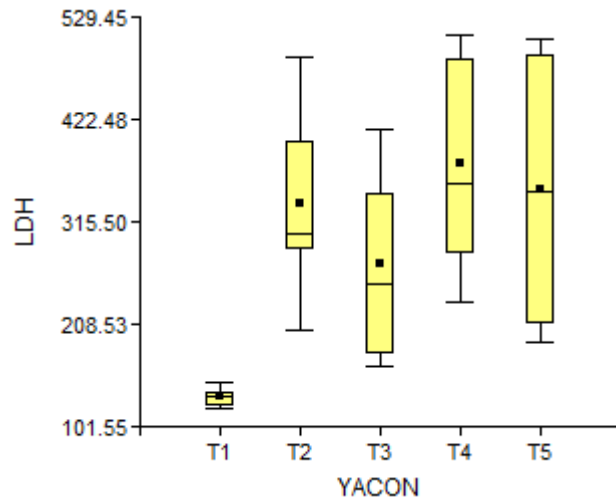
GRUPO	Means	n	S.E.	
B	217.24	25	12.32	A
A	369.08	25	12.32	B

Means with a common letter are not significantly different ($p > 0.05$)

En la tabla 2 se observó el efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático deshidrogenasa láctica.

En cuanto al tratamiento de zumo de yacón respecto al grupo control son diferentes se puede decir que es significativo a un 5%. A una intoxicación hepática de paracetamol alta el efecto hepatoprotector del zumo de yacón tiene que ser alta.

GRAFICO 11. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático deshidrogenasa láctica LDH (Prueba de comparación múltiple de TUKEY).



En el gráfico 11 se observó el efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático deshidrogenasa láctica.

En el gráfico se muestran los tratamientos con yacón donde se observó que a más mg de paracetamol se requiere dar más tratamiento de zumo de yacón en ml así para tratar las enzimas LDH.

TABLA 3. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático transaminasa glutámica pirúvica TGP (ANOVA).

Variable	N	R ²	Adj R ²	CV
TGP	50	0.80	0.78	38.87

Analysis of variance table (Partial SS)

S.V.	SS	df	MS	F	p-value
Model.	17669.83	5	3533.97	35.65	<0.0001
YACON	6032.55	4	1508.14	15.21	<0.0001
GRUPO	11637.28	1	11637.28	117.39	<0.0001
Error	4362.00	44	99.14		
Total	22031.83	49			

Lo más relevante a mencionar es que el análisis de varianza realizado a los cinco tratamientos (GC, GE1, GE2, GE3 Y GE4) nos da un valor de p=0.0001.

Como $p=0.0001$ es menor que 0.05 entonces se rechaza la hipótesis nula (H_0) y acepto la hipótesis alterna (H_a), es decir, existe diferencia entre los tratamientos, cantidad de dosis de zumo de yacon con un nivel de confianza a un 95%.

Como $p=0.0001$ en menor que 0.05 entonces se acepta la hipótesis alterna es decir el zumo de *smallanthus sonchifolius* (yacón), tiene efecto hepatoprotector en ratas inducidas por intoxicación con paracetamol. . Por lo tanto según se observan en la tabla, el grupo experimental 2 es el tuvo mayor efecto siendo intoxicado con paracetamol con 500 mg/kg de peso y fue tratado con dosis de zumo de yacón 5 ml/kg.

TABLA 4. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático transaminasa glutámica pirúvica (TGP) (Prueba de comparación múltiple de TUKEY).

Test:Tukey Alpha:=0.05 LSD:=12.66418

Error: 99.1363 df: 44

YACON	Means	n	S.E.	
T1	5.04	10	3.15	A
T3	25.79	10	3.15	B
T2	27.99	10	3.15	B
T5	32.21	10	3.15	B
T4	37.05	10	3.15	B

Means with a common letter are not significantly different ($p > 0.05$)

Test:Tukey Alpha:=0.05 LSD:=5.67565

Error: 99.1363 df: 44

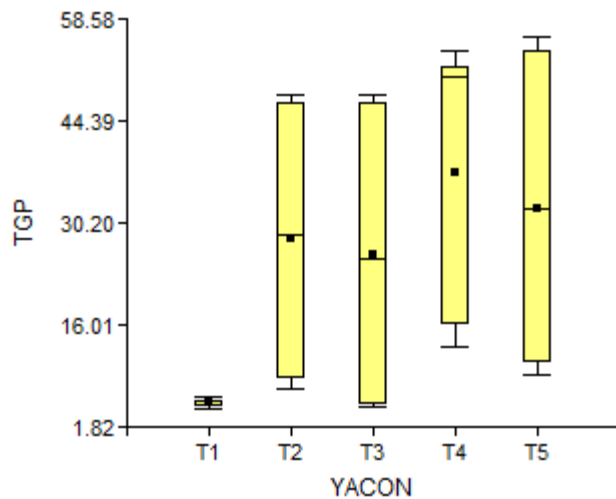
GRUPO	Means	n	S.E.	
B	10.36	25	1.99	A
A	40.87	25	1.99	B

Means with a common letter are not significantly different ($p > 0.05$)

En la tabla 4 se observó el efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático transaminasa glutámica pirúvica.

En cuanto al tratamiento de zumo de yacón respecto al grupo control son diferentes se puede decir que es significativo a un 5%. A una intoxicación hepática de paracetamol alta el efecto hepatoprotector del zumo de yacón tiene que ser alta.

GRAFICO 12. Efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático transaminasa glutámica pirúvica (Prueba de comparación múltiple de TUKEY).



En el gráfico 12 se observó el efecto del zumo de yacón consumidas por las ratas albinas hembras en el marcador hepático transaminasa glutámica pirúvica.

En el gráfico se muestran el tratamiento con yacón donde, se observó que a más mg de paracetamol se requiere dar más tratamiento de zumo de yacón en ml así para tratar las enzimas TGP.

Discusión:

Según Veloz D. (2013). Después de administrar paracetamol las pruebas ASAT y ALAT en el grupo GA se elevaron en un promedio de 0,7% del valor normal; GB aumentó un 46% y GC un 85,7%. Por otro lado el Boldo es hepatoprotector ya que en las pruebas de transaminasas y en el examen histopatológico se evidenció un leve daño hepático con dosis altas del extracto.

Según Troncoso L. y Guija E. (2007). En este estudio con relación a los niveles séricos de alanina amino transferasa no se pudo observar diferencia significativa en todos los grupos aún $p < 0.05$, sin embargo si existió diferencia al comparar al grupo de perejil con respecto al grupo paracetamol, su efecto hepatoprotector es atribuida a su acción antioxidante del perejil.

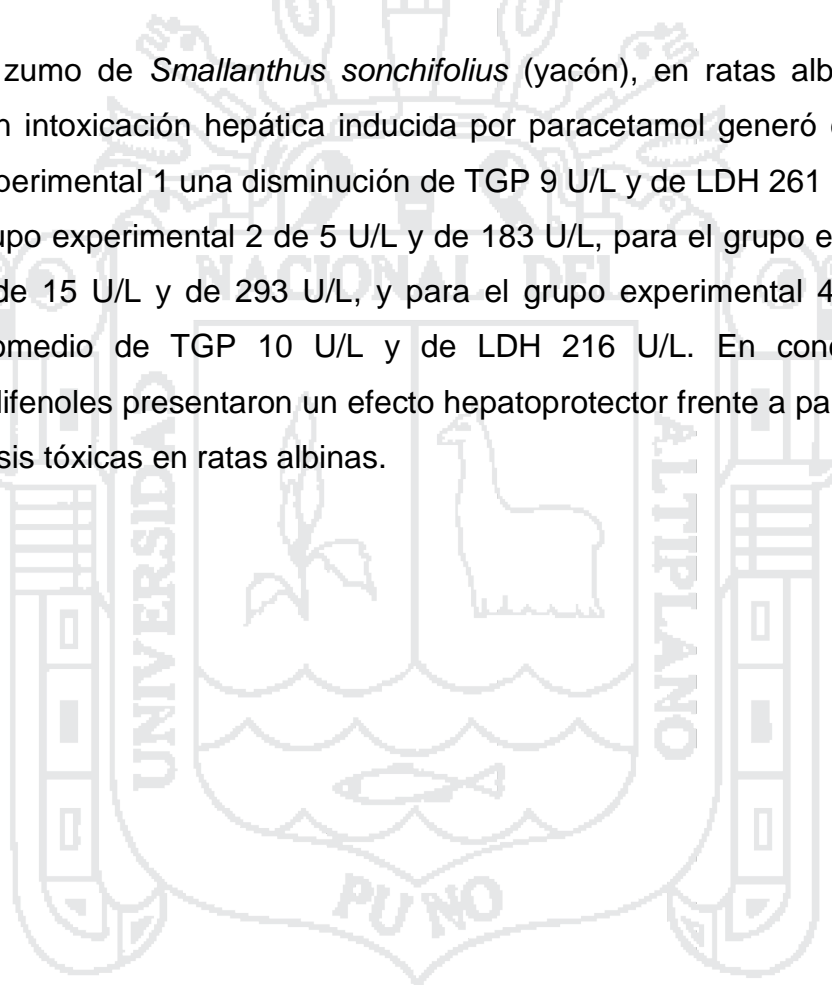
HUAMÁN O, et al. (2013), trataron con extracto acuoso solo disminuyó los indicadores BT y BI ($p < 0,01$), TBARS en suero ($p < 0,05$) y hubo disminución de la masa hepática de $-13,2\%$ ($p < 0,01$). En el grupo que recibió el extracto hidroetanólico redujo la BT, BI ($p < 0,01$), BD ($p < 0,05$), TBARS en hígado ($p < 0,01$) y la masa hepática $-9,37\%$. Conclusiones: Los extractos acuoso e hidroetanólico de hojas de Bixa orellana (achiote) presentarían efecto hepatoprotector frente al paracetamol a dosis tóxica, en ratas

Según los resultados se observó que los 4 grupos experimentales respectivamente a quienes se les brindó el zumo de yacón, tuvieron una disminución de los niveles de transaminasa TGP Y LDH. Por lo tanto, se indica que el zumo de yacón tuvo efecto hepatoprotector en ratas adultas intoxicadas por paracetamol; esto debido en primera a la capacidad antioxidante del yacón ya que están asociados a la prevención de patologías crónicas y enfermedades relacionadas con la edad. La actividad más conocida de los polifenoles es que tienen la capacidad de neutralizar o eliminar la actividad oxidante de moléculas inestables conocidas como radicales libres que ingresan a nuestro cuerpo como contaminantes externos.

El zumo de yacón de variedad blanco a una cantidad de 5 ml/ kg de peso tuvo mayor efecto hepatoprotector ya que en la prueba estadística rechaza la hipótesis nula (H_0) en los dos marcadores hepático (TGP y LDH) donde indica que el zumo de yacón si tiene efecto hepatoprotector.

V. CONCLUSIONES

1. La intoxicación hepática con paracetamol en ratas albinas de la cepa *Wistar* generó en el grupo experimental 4 un incremento de TGP de 54 U/L y de LDH de 484 U/L, para el grupo experimental 3 de 52 U/L y 459 U/L, para el grupo experimental 2 de 46 U/L y de 362 U/L y para el grupo experimental 1 de 47 U/L de TGP y 410 U/L de LDH, respectivamente.
2. El zumo de *Smallanthus sonchifolius* (yacón), en ratas albinas *Wistar* con intoxicación hepática inducida por paracetamol generó en el grupo experimental 1 una disminución de TGP 9 U/L y de LDH 261 U/L, para el grupo experimental 2 de 5 U/L y de 183 U/L, para el grupo experimental 3 de 15 U/L y de 293 U/L, y para el grupo experimental 4 generó un promedio de TGP 10 U/L y de LDH 216 U/L. En conclusión, los polifenoles presentaron un efecto hepatoprotector frente a paracetamol a dosis tóxicas en ratas albinas.



VI. RECOMENDACIONES

- Consumir el zumo de yacón y otros preparados similares para contribuir a la prevención de enfermedades relacionados con la hepatotoxicidad.
- Realizar trabajos de investigación similares en intoxicación hepática, inducidas por otros tóxicos además considerar más de dos marcadores hepáticos (La alanina aminotransferasa (ALT), Fosfatasa alcalina (ALP), Aspartato aminotransferasa (AST), Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), Bilirrubina total, bilirrubina directa, Albúmina y proteína total para obtener mejores resultados
- Realizar estudios tomando nueva formas de preparaciones y presentaciones como por ejemplo néctar, jarabe, miel, pasas y entre otras a base de yacón para promover mayor consumo y aprovechar sus propiedades benéficas para la salud.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Asqui M. Actividad hepatoprotectora del extracto de diente de león (*taraxacum officinale*) en ratas (*rattus novergicus*) con hepatotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono. [Tesis para Bioquímico Farmacéutico]. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo: Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia; 2012
2. Veloz D. Determinación de la actividad hepatoprotectora de boldo (*peumus boldus*) en ratas (*rattus novergicus*) con intoxicación hepática inducida por paracetamol. [Tesis para Bioquímico Farmacéutico]. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo: Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia; 2013.
3. Troncoso L, Guija E. Efecto antioxidante y hepatoprotector del *Petroselinum sativum* en ratas, con intoxicación hepática inducida por paracetamol. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos: Anales de la Facultad de Medicina, vol. 68, núm. 4, 2007, pp. 333-343. [Citado el: 11 de mayo de 2016.] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37968408.pdf>.
4. Guevara A, Marín C, Mantilla E, Ybáñez R. efecto del infuso de *petroselinum sativum* sobre la insuficiencia hepática inducida en *rattus norvegicus* var. *albinus*. Trujillo, Perú: Revista Farmaciencia Vol. 2 N° 1. 2014. [Citado el: 11 de mayo de 2016.] Disponible en: [file:///C:/Users/vindicator/Downloads/690-1592-1-PB%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/vindicator/Downloads/690-1592-1-PB%20(2).pdf).
5. Bermudez D, Escobar R, Boffill M, Betancourt E, Igualada I, Alonso B. Evaluación del potencial hepatoprotector de la *Mentha piperita* L previo a la inducción de hepatotoxicidad con acetaminofén. Santa Clara, Cuba: Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 13(6): 545 – 556; 2014. [Citado el: 30 de abril de 2016.] Disponible en: <http://www.revistas.usach.cl/ojs/index.php/blacpma/article/viewFile/1852/172>.
6. Vargas N. Efecto hepatoprotector y antioxidante del extracto y los principios activos de *geranium shiedeanum*. [Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo: Instituto de Ciencias de la Salud, San Agustín Tlaxiaca Hgo. A 3 de diciembre de 2012.
7. Caballero J. Efecto hepatoprotector de la almendra de semillas de cucurbita maxima (*zapallo macre*) en ratas. [Tesis para el optar el título profesional de

- licenciado en nutrición]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, E.A.P. de Nutrición; 2014.
8. Sánchez C, Sotomayor G. Efecto Hepatoprotector del Zumo de Fruta de la Opuntia Ficus Indica (Tuna), variedad morada, en Ratas con Intoxicación Hepática Inducida por Paracetamol. [Tesis para el optar el título profesional de licenciado en nutrición]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, E.A.P. de Nutrición; 2015.
 9. Arnao A, Suárez S, Trabucco J, Cisneros R, Elena M. Efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Smallanthus sonchifolius* en un modelo de intoxicación con acetaminofén. Lima, Perú: Anales de la Facultad de Medicina, vol. 73, núm. 3, julio-septiembre, 2012, pp. 239-244. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. [Citado el: 30 de abril de 2016.] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37925140010>.
 10. Rodríguez K, Arteaga I. Bondades medicinales de la jícama (*smallanthus sonchifolius*) – revisión bibliográfica, 2014 – 2015. [Tesis para el optar el título profesional de licenciatura de enfermería]. Ibarra, Ecuador: Universidad Técnica del Norte, Facultad Ciencias de la Salud, Carrera de Enfermería.
 11. 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. *An Fac med.* 2013; 74(4):279-83. [Citado el: 30 de abril de 2016.]. Disponible en: <file:///C:/Users/P-25/Downloads/2698-9770-1-PB.pdf>.
 12. Fuentes N, Figueroa E, Carcelén F, Arbaiza T. Harina de yacón (*smallanthus sonchifolius*) como prebiótico en dietas de patos muscovy (*cairina moschata*) en etapa de engorde. *Rev Inv Vet Perú* 2012; 23(1): 105-111.
 13. Chura M. Efecto de la concentración de la raíz fresca de yacón "*Smallanthus sonchifolia*" en su capacidad antioxidante frente a la formación de radicales libres. [Tesis para optar el Grado Académico de Magíster en Nutrición]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Postgrado; 2013.
 14. Barajas L, Herreño N, Mejía A, Borrego P, Pombo L. Yacón (Perú), Jímaca (Colombia) *Smallanthus sonchifolius*: Investigadores del Departamento de Ciencias Básicas. Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Escuela de Medicina. Bogotá, D.C., Septiembre de 2014. Disponible en:

- [http://www.biocomerciocolombia.com/docs/biocomercio_andino/Componente %201/Monografias/Monografia%20Smallanthus%20sonchifolius.pdf](http://www.biocomerciocolombia.com/docs/biocomercio_andino/Componente%201/Monografias/Monografia%20Smallanthus%20sonchifolius.pdf).
15. Vegas D. Desarrollo de material élite de yacón (*smallanthus sonchifolius* (poepp.) h. rob.) mediante técnicas de mejoramiento genético. [Tesis para optar al Grado de Magister en Productos Naturales y Biocomercio]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Universidad del Perú, Decana de América), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Postgrado; 2015.
 16. Seminario J, Valderrama M. 2003.El yacón: fundamentos para el aprovechamiento de un recurso promisorio. Centro Internacional de la papa (CIP), Universidad Nacional de Cajamarca, Agencia Suiza para el Desarrollo y la Cooperación (COSUDE), Lima Peru,60 p.
 17. Gordillo G. Efecto hipoglicemiante del extracto acuoso de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* (Yacón) en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. [Tesis para optar al grado académico de Magíster en Recursos Vegetales y Terapéuticos]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Postgrado; 2009.
 18. Tasayco N. Actividad hipoglucemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* (yacón) en ratas con diabetes tipo 1 y 2. [Tesis para optar al grado académico de Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental]. Lima, Perú: universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Postgrado; 2007.
 19. Manrique I, Párraga A, Hermann M. 2005. Jarabe de yacón: Principios y Procesamiento. Serie: Conservación y uso de la biodiversidad de raíces y tubérculos andinos: Una década de investigación para el desarrollo (1993-2003). No. 8A. Centro Internacional de la Papa, Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión, Fundación Erbacher, Agencia Suiza para el Desarrollo y la Cooperación. Lima, Perú. 31 p.
 20. Martínez L, Vélez D. Estudio de factibilidad en la implementación, desarrollo y comercialización de hojuelas de yacón. [Trabajo de Grado presentado como requisito para obtener el título de pregrado de Ingeniería Industrial]. Universidad Tecnológica de Pereira, Facultad de Ingeniería Industrial. Pereira, Colombia; 2013.

21. Cuervo G, Agredo M. El yacón: La Dulce raíz de agua. Universidad Nacional de Colombia. 2014. Disponible en:
http://colectivodeabogados.org/IMG/pdf/el_yacon.pdf.
22. Gaviria N, Vargas C. Evaluación de la actividad antibacteriana in vitro del extracto acuoso liofilizado de hojas de *Smallanthus sonchifolius* “Yacón” sobre *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* Y *Staphylococcus aureus*. IMET – EsSALUD – 2014. [Tesis para optar el título profesional de: Químico Farmacéuticos]. Iquitos, Perú: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2015.
23. Jiménez K. Propuesta para el cultivo y aprovechamiento sostenible del yacón (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H. Rob) en Colombia. [Para obtener el título Profesional]. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias, Carrera de Biología. Bogotá D.C; 2011.
24. Peña C. Incremento de fructooligosacáridos en el extracto de yacón (*smallanthus sonchifolius poepp. & end*) a partir de azúcares fermentables usando fructosiltransferasas. [Tesis para optar al Grado de: Magister en Productos Naturales y biocomercio]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Universidad del Perú, Decana de América), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Post-grado; 2015.
25. Dostert N, Roque J, Cano A, La Torre M, Weigend M. Desarrollo de monografías botánicas (factsheets) para cinco cultivos peruanos. Hojas Botánicas: Yacón – *Smallanthus sonchifolius* (Poepp.) H. Rob. Primera Edición. Lima, Perú, setiembre del 2009.
26. Pinto L, Rosales Y. Comparación de dos métodos tecnológicos para obtención de miel de yacón (*Smallanthus Sonchifolius*) utilizando un concentrador a presión a vacío y una marmita a presión atmosférica. [Tesis para optar el Título Profesional de Ingeniero Químico]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Química e Ingeniería Química, E.A.P. de Ingeniería Química; 2007.
27. Pazmiño M, Aprovechamiento de los principios activos del Yacón (*Smallanthus Sonchifolius*), para la elaboración de yogurt rico en FOS (Fructooligosacáridos). [Trabajo de titulación previo a la obtención del título de: Ingeniero Químico]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil. Facultad de Ingeniería Química; 2014.

28. López D. Valorización de la raíz de yacon: Obtención de un jarabe rico en fructooligosacaridos. Universidad privada Boliviana. Investigación & desarrollo, n°. 7:93-106(2007) ISSN 1814-6333.
29. Valderrama M. Manual del cultivo de yacon. Cajamarca, Perú; 2005.
30. Franciscus A, Highleyman L. El Paracetamol y el hígado. HCSP • Versión 4.2 (SP) • Abril de 2014. Disponible en:
http://hcvadvocate.org/hepatitis/sp_factsheets/Paracetamol.pdf.
31. Muñoz A, Andrade R. Información al paciente. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) Vol. 103. N.º 5, pp. 276, 2011.
32. Gallardo L. Estudio comparativo de los posibles efectos hepatotóxicos de la administración subaguda de carbamazepina y un derivado de isoindolina mediante pfh. [Modalidad de titulación: Tesis]. Universidad Veracruzana, Facultad de Bioanálisis. Xalapa, Ver, México, diciembre del 2013.
33. Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev. Clín Med fam 2010; 3 (3): 177-191.
34. Fuentes F, Mendoza R, Lorenzo Rosales A, Cisneros R. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. Centro Nacional de Productos Biológicos Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú; 2008.
35. Mamani M, Llanos Y. Efecto hepatoprotector de la galleta de mashua (*Tropaeolum tuberosum* Ruiz & Pavón) en ratas albinas con intoxicación hepática inducida por AINEs y grado de aceptabilidad en estudiantes de la Escuela Profesional de Nutrición Humana. UNA – Puno. Puno, Perú; 2013.
36. Pérez A. AINES. Agencia sanitaria costa del sur. Marbella, Málaga; 2012. Disponible en: http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/antiinflamatorios_no_esteroideos_aines.pdf.
37. Centro de Información Toxicológica de Veracruz:
<http://web.ssaver.gob.mx/citver/>.
38. Vargas M. Intoxicación por acetaminofén en adultos. Vol. 33 (1), Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual. ISSN 1409-0015- Costa Rica. Marzo-2016 Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/1409-0015-mlcr-33-01-00103.pdf>.
39. Dirección Información, Agraria Síntesis Agraria; diciembre 2014:
<http://www.agropuno.gob.pe>.

40. Manrique I, Gonzales R, Valladolid A, Blas R y Lizárraga L. Producción de semillas en yacón (*smallanthus sonchifolius* (poepp. & endl.)) mediante técnicas de polinización controladas. Ecol. apl. Vol. 13 No 2, pp. 135-145. Universidad Nacional Agraria La Molina, Lima, Perú; Julio - Diciembre 2014.
41. Mamani A. Comparativo de rendimiento de 06 morfotipos de yacón (*Smallanthus sonchifolius*) hepatoprotector en la provincia de Sandia. [Tesis para optar ingeniero agrónomo]. Facultad Ciencias Agrarias. Escuela Profesional Ingeniería Agronómica. UNA – Puno; 2008.



ANEXOS



ANEXO 1.
CONSTANCIA



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO – PUNO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE NUTRICION



CONSTANCIA

HACE CONSTAR:

QUE LOS ESTUDIANTES **AGUSTINA QUISPE CJUNO Y RUTH NOEMI MACHACA CALCINA**, HAN REALIZADO SU TRABAJO DE INVESTIGACION TITULADO “EVALUACION DEL EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL ZUMO DE *Smallanthus sonchifolius* (YACON), EN RATAS ALBINAS WISTAR CONINTOXICACIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR PARACETAMOL, PUNO 2016”

REALIZADO EN EL LABORATORIO DE BIOQUIMICA DE LA ESCUELA PROFESIONAL DE NUTRICION HUMANA.

SE OTORGA LA PRESENTE A SOLICITUD DEL INTERESADO PARA FINES QUE VEA CONVENIENTE.

PUNO, SEPTIEMBRE DEL 2016.



BIOLOGO
G.B.P. N° 2125

ANEXO 2.

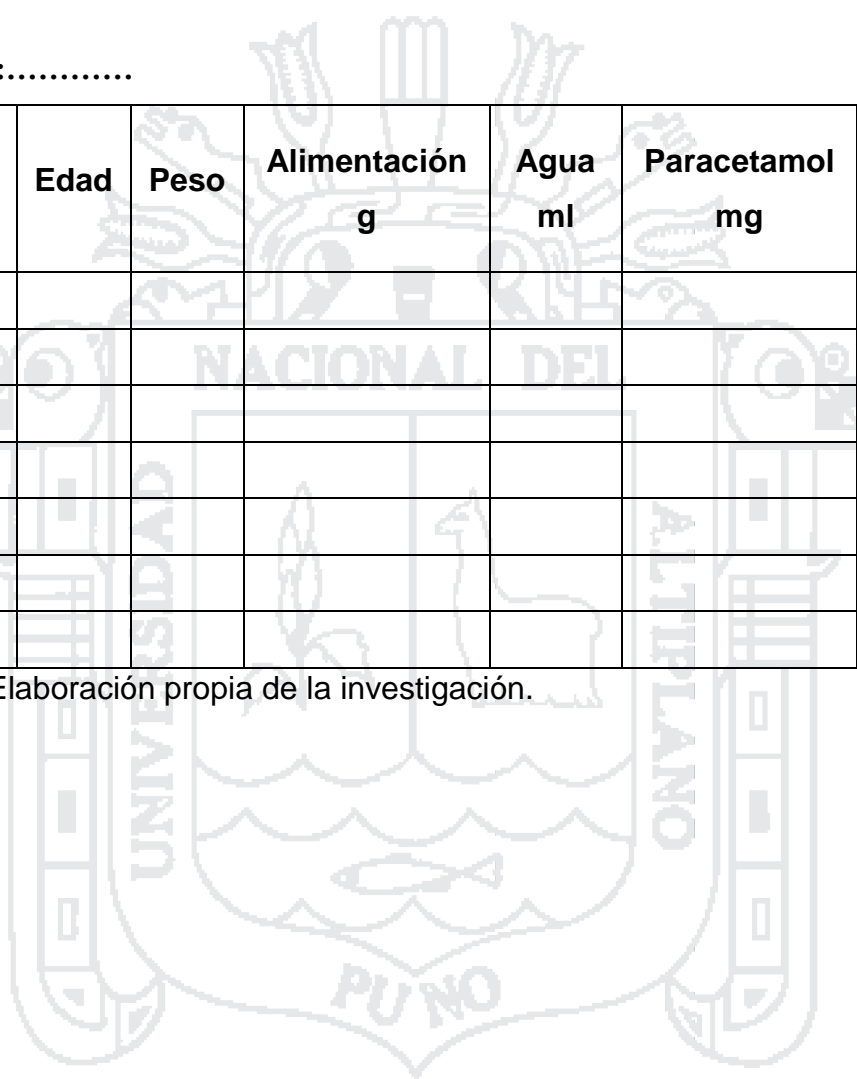
FICHA DE CONTROL

“EVALUACIÓN DEL EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL ZUMO DE *SMALLANTHUS SONCHIFOLIUS* (YACÓN), EN RATAS ALBINAS WISTAR CON INTOXICACIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR PARACETAMOL, PUNO 2016”.

CÓDIGO:.....

Fecha	Edad	Peso	Alimentación g	Agua ml	Paracetamol mg	Zumo de yacón MI

Fuente: Elaboración propia de la investigación.



ANEXO 3.

NIVELES DE LDH Y TGP

GRUPOS	CODIGO	DOSIS DE PARACETAMOL	TRATAMIENTO CON ZUMO DE YACON	LDH BASAL	LDH INTERMEDIA	LDH FINAL	TGP BASAL	TGP INTERMEDIA	TGP FINAL
CONTROL	GC1	0 mg	0 ml	123	121	122	5	5	5.4
	GC2	0 mg	0 ml	161	147	142	5	6	5.9
	GC3	0 mg	0 ml	133	134	133	4.7	4.5	4.9
	GC4	0 mg	0 ml	124	123	138	4.9	4.4	4.7
	GC5	0 mg	0 ml	145	132	131	5	4.9	4.7
			PROMEDIO	137	131	133	5	5	5
GE1	GE1 I	500 mg/kg de peso	2.5 ml	163	487	300	5	48	12.3
	GE1 II	500 mg/kg de peso	2.5 ml	115	400	287	4.7	47	7.2
	GE1 III	500 mg/kg de peso	2.5 ml	184	466	299	5	48	8.4
	GE1 IV	500 mg/kg de peso	2.5 ml	192	389	202	4.5	46	11
	GE1 V	500 mg/kg de peso	2.5 ml	176	307	217	5	45	7
			PROMEDIO	166	410	261	5	47	9
GE2	GE2 I	500 mg/kg de peso	5 ml	164	300	178	6	44	5
	GE2 II	500 mg/kg de peso	5 ml	164	413	199	4.4	47	4.6
	GE2 III	500 mg/kg de peso	5 ml	175	408	175	4.5	46	5
	GE2 IV	500 mg/kg de peso	5 ml	169	345	165	5	47	4.7
	GE2 V	500 mg/kg de peso	5 ml	188	344	198	5	48	6.6
			PROMEDIO	172	362	183	5	46	5
GE3	GE3 I	750 mg/kg de peso	2.5 ml	185	510	356	4.9	51	15.3
	GE3 II	750 mg/kg de peso	2.5 ml	186	488	282	4.5	53	16
	GE3 III	750 mg/kg de peso	2.5 ml	167	485	343	4.7	54	16.9
	GE3 IV	750 mg/kg de peso	2.5 ml	141	354	231	4.4	52	13.3
	GE3 V	750 mg/kg de peso	2.5 ml	168	456	253	5	50	13
			PROMEDIO	169	459	293	5	52	15
GE4	GE4 I	750 mg/kg de peso	5 ml	142	506	208	5	54	11
	GE4 II	750 mg/kg de peso	5 ml	189	500	250	4.7	55	10.8
	GE4 III	750 mg/kg de peso	5 ml	199	478	234	4.5	53	11.3
	GE4 IV	750 mg/kg de peso	5 ml	160	445	199	5	56	9
	GE4 V	750 mg/kg de peso	5 ml	132	489	189	5	53	9
			PROMEDIO	164	484	216	5	54	10

Fuente: Elaboración propia de la investigación.


ANEXO 4.

PROMEDIO DE LOS NIVELES DE LDH Y TGP

GRUPOS	LDH Basal	LDH Intermedia	LDH Final	TGP Basal	TGP Intermedia	TGP Final
CONTROL	137	131	133	5	5	5
GE1	166	410	261	5	47	9
GE2	172	362	183	5	46	5
GE3	169	459	293	5	52	15
GE4	164	484	216	5	54	10

Fuente: Elaboración propia de la investigación





PANEL FOTOGRAFICO

FOTO 1

CODIFICACION DE LAS JAULAS METABÓLICAS PARA RATAS WISTAR



FOTO 2

ALIMENTACIÓN



FOTO 3
ADMINISTRACIÓN DEL PARACETAMOL VÍA ORAL A RATAS WISTAR



FOTO 4

ADMINISTRACIÓN DEL YACON VÍA ORAL A RATAS WISTAR



FOTO 5

OBTENCION DE SANGRE PARA EL ANALISIS BIOQUIMICO DE RATAS WISTAR



FOTO 6

CONTROL DE PESO

