

Efectos del D-002 sobre la hepatotoxicidad inducida por paracetamol en ratas

Effects of D-002 on the hepatotoxicity induced by Paracetamol in rats

MSc. Maikel Valle Clara, Dra. C. Miriam Noa Puig, Dra. C. Sarahí Mendoza Castaño, MSc. Ambar Oyarzábal Yera, Téc. Nilda Mendoza Hernández, Téc. Edy Goicochea Carrero

Centro de Productos Naturales Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC).
La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el paracetamol, muy utilizado en la práctica clínica como antipirético y analgésico produce, sin embargo, efectos adversos dentro de los cuales se destaca su hepatotoxicidad. Es de interés, por tanto, la búsqueda de tratamientos que ayuden a prevenir tales efectos. El D-002, mezcla de alcoholes alifáticos de alto peso molecular obtenida de la cera de caña que presenta efectos gastroprotectores y antioxidantes, ha demostrado que previene la toxicidad inducida por CCl₄ en modelos experimentales.

Objetivo: evaluar los efectos del D-002 en la hepatotoxicidad inducida por paracetamol en ratas.

Métodos: los animales se aleatorizaron en 6 grupos: un control negativo con vehículo y cinco grupos con paracetamol: un control positivo y cuatro tratados con D-002 (5, 25, 50 y 100 mg/kg). Los tratamientos se administraron durante 7 días, al cabo de los cuales pasada media hora de la última administración se indujo el daño. Los animales fueron sacrificados a las 24 h de inducido el daño. Se realizó el análisis histopatológico de las muestras de tejido hepático, y se cuantificó además la actividad enzimática de las transaminasas.

Resultados: todos los controles positivos y ningún control negativo mostraron el patrón de daño hepatotóxico caracterizado para este agente. El D-002 (5-100 mg/kg) redujo el daño histológico aumentando el promedio de hepatocitos normales respecto al control positivo y al promedio de células dañadas, y disminuyó las actividades de las transaminasas aumentadas por el paracetamol.

Conclusiones: el D-002 resultó efectivo para proteger de la hepatotoxicidad inducida por paracetamol en ratas.

Palabras clave: hepatotoxicidad, paracetamol.

ABSTRACT

Introduction: Paracetamol, though widely used in clinical practice as antipyretic and analgesic produces hepatotoxicity as side effect. That is why, it is a concern to find treatments to prevent such effects. D-002, a mixture of aliphatic alcohols of high molecular weight obtained from sugar cane wax, has gastroprotective and antioxidant effects, and has shown to be preventive of CCl₄-induced toxicity in experimental models.

Objective: to evaluate the effects of D-002 in the Paracetamol-induced hepatotoxicity in rats.

Methods: animals were randomized into 6 groups: a negative control vehicle and five groups with Paracetamol: a positive control and four treated with D-002 (5, 25, 50 and 100 mg/kg). The treatments were administered for 7 days, and once the last dose was applied, the damage was induced half an hour later. The animals were sacrificed 24 hours after damage induction. Histopathological analysis of liver tissue samples was performed; the enzymatic activity of transaminases was quantified too.

Results: all positive controls and any of the negative ones showed the pattern that characterizes hepatotoxic damage for this agent. D-002 (5-100 mg/kg) reduced the histological damage by increasing the average of normal hepatocytes compared to the positive control and to the average of damaged cells. In addition, transaminase activities increased by Paracetamol were also decreased by D-002.

Conclusions: D-002 was effective to protect against Paracetamol-induced hepatotoxicity in rats.

Key words: hepatotoxicity, Paracetamol.

INTRODUCCIÓN

El paracetamol es un medicamento muy utilizado en la práctica clínica como antipirético y analgésico, pero que puede producir efectos adversos dentro de los cuales se destaca su hepatotoxicidad. A dosis elevadas o por el uso prolongado de este produce necrosis centrolobulillar hepática.¹ Se utiliza como modelo experimental en la inducción de daño hepático en roedores y su hepatotoxicidad depende fundamentalmente de la generación de radicales libres, los cuales pueden iniciar un proceso de peroxidación lipídica (PL) con las subsiguientes alteraciones histológicas.^{2,3} Los radicales libres derivados de oxígeno, tales como radicales hidroxilos y aniones superóxidos son agentes citotóxicos que promueven daño celular, mientras que su desaparición conlleva a efectos opuestos.⁴ Estos radicales inducen

daño en las membranas celulares y producen liberación de componentes intracelulares, que conllevan a un aumento del daño, como parte de un mecanismo de retroalimentación positiva. De esta manera, un efecto secuestrador de radicales disminuiría la consecuente peroxidación lipídica y conjuntamente el daño celular.⁵⁻⁸

Se ha demostrado que agentes antioxidantes pueden inhibir estos eventos,⁹ por lo que resulta de interés la búsqueda de tratamientos que ayuden a prevenir tales efectos hepatotóxicos.

El D-002 es una mezcla de alcoholes alifáticos de alto peso molecular obtenida de la cera de abejas, constituida por 1-tetracosanol (8-15 %), 1 hexacosanol (7-15 %), 1 octacosanol (12-20 %), 1 triacontanol (25-35 %), 1 dotriacontanol (18-25 %) y 1 tetratriacontanol (< 7,5 %), encontrándose el triacontanol entre sus componentes mayoritarios.

Estudios previos han demostrado el efecto antioxidante del D-002 sobre la peroxidación lipídica *in vivo* e *in vitro* inducida experimentalmente,⁹ al igual que sobre la peroxidación lipídica en la mucosa gástrica de ratas inducida por isquemia-reperusión.¹⁰ Ha sido informado que este posee un moderado efecto antiinflamatorio y produce además una disminución de las concentraciones de leucotrieno B4 (LTB4) (factor quimiotáctico para los neutrófilos) en el exudado pleural, lo que corrobora dicha actividad.^{11,12} El tratamiento por vía oral con D-002 reduce la PL inducida por hierro, tetracloruro de carbono (CCl₄) y tolueno en el plasma de ratas, hígado, cerebro y estómago,^{9,10} e incrementa la actividad antioxidante de las enzimas defensivas en ratas.¹¹ El D-002 (50 mg/d) administrado durante 12 semanas a voluntarios sanos y ancianos redujo significativamente la formación de dienos conjugados en plasma total e incrementó la capacidad antioxidante total del plasma (CAOTP). Por otra parte, disminuyó las concentraciones plasmáticas de malondialdehído (MDA), sin producir cambios en la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GSHPx).^{12,13}

Basados en estos antecedentes, resulta lógico pensar en la posible contribución del efecto antioxidante del D-002 en mecanismos citoprotectores.

Sustancias como el extracto de semilla de uva (ESU), ricos en flavonoides (95%), con efectos antioxidantes y citoprotectores demostrados en estudios *in vitro* e *in vivo*¹⁴⁻¹⁶ han mostrado además efectos hepatoprotectores.^{17,18}

Este estudio tiene como objetivo evaluar los efectos del D-002 en la hepatotoxicidad inducida por paracetamol en ratas.

MÉTODOS

Se utilizaron como animales de laboratorio ratas Sprague Dawley machos adultos jóvenes (180-200 g de peso) obtenidas del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), que fueron adaptadas durante 7 días a las condiciones de laboratorio con libre acceso al agua y la comida. La comida consistió en pienso para roedores, también obtenido del CENPALAB, mientras que el agua suministrada fue fresca de la pila, cambiada diariamente.

Toda la manipulación de los animales se realizó de acuerdo con los principios éticos para el uso de los animales de laboratorio y a los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) establecidos en el Centro de Productos Naturales (CPN).

Los animales fueron aleatoriamente distribuidos en siete grupos cada uno (10 animales/grupo). Un grupo control negativo, al que solo se le administró vehículo Tween 20/agua (2 %) y seis grupos administrados con paracetamol, un control positivo administrado con vehículo Tween 20/agua (2 %), cuatro grupos tratados con D-002 y un grupo con ESU.

Tras corroborar sus especificaciones, el D-002 (lote: HA023509) fue suministrado por el Departamento de Química del CPN y para su administración se suspendió en un vehículo Tween 20/agua (2 %). Los animales recibieron dosis de 5, 25, 50 y 100 mg/kg a razón de 5 mL/kg.

El extracto de semilla de uva (ESU), proveniente de Solgar, Australia, fue administrado en forma de suspensión a dosis de 100 mg/kg.

El paracetamol fue suspendido en un vehículo Tween 20/agua (2 %) y administrado a razón de 600 mg/kg.

El ESU y el D-002 fueron administrados diariamente durante 7 días en horas de la mañana. Para provocar el daño se administró el paracetamol 30 min después de la última administración de las sustancias en estudio.

Transcurridas 24 h de la inducción del daño, los animales fueron sacrificados. Se tomó una muestra de sangre venosa para realizar determinaciones de bioquímica sanguínea y se extrajeron los hígados.

Las muestras de hígado se fijaron en formaldehído neutro al 10 %, se deshidrataron e incluyeron en parafina y las secciones se colorearon con hematoxilina y eosina.

Para la morfometría se estudiaron 10 áreas centrolobulillares, que se correspondían con la zona III del acini de Rappaport, por animal. Se contó el número de hepatocitos normales, necróticos, turgentes y con metamorfosis grasa por cada área, y se determinó el porcentaje de cada uno en esa área.

También se estudió el número de animales que presentaron áreas de necrosis e infiltrado inflamatorio.

La variable primaria establecida fue el aumento significativo del porcentaje promedio de hepatocitos normales en los animales tratados en comparación con el grupo control positivo.

Además, como variables secundarias se investigó si aumentaban las diferencias en el porcentaje de hepatocitos turgentes y con necrosis, así como de la frecuencia de animales que presentaban áreas de necrosis e infiltrado inflamatorio.

La determinación de las transaminasas hepáticas (ALT y AST) constituyó variables colaterales de eficacia.

Las comparaciones entre los grupos para las células necróticas, con inclusiones lipídicas, turgentes y normales, se realizó utilizando la prueba de la U de Mann Whitney. Para el análisis del número de animales que presentaron necrosis de hepatocitos e infiltrado inflamatorio se realizó la prueba de Fischer. El nivel de significación *a priori* fue $\alpha = 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el paquete de programa Statistics de Windows.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se muestran los resultados del análisis microscópico de las secciones de hígado. Como era de esperar todos los animales del grupo control positivo y ninguno del grupo control negativo presentó el patrón de daño característico inducido por el paracetamol en el hígado a dosis elevadas, con una disminución significativa ($p < 0,001$) del porcentaje de hepatocitos normales y un aumento significativo ($p < 0,001$) de hepatocitos turgentes, necróticos y grasos.

La administración con D-002 (5-100 mg/kg) inhibe la disminución de hepatocitos normales inducida por el paracetamol y la aparición de células con daño, un efecto dependiente de la dosis de administración ($R = 0,98$) y significativo ($p < 0,01$), incluso con la menor dosis empleada.

De manera similar el ESU (100 mg/kg) aumenta el número de hepatocitos normales y disminuye la aparición de células turgentes y necróticas. Sin embargo, el efecto sobre hepatocitos grasos es mayor con ESU que con D-002.

La [tabla 2](#) muestra la proporción de animales con áreas de necrosis e infiltrado inflamatorio en las secciones de hígado estudiadas.

De los animales del grupo control positivo, 7/8 presentaron áreas de necrosis e infiltrado de neutrófilos.

El D-002 (5-100 mg/kg) indujo una inhibición de la aparición de áreas de necrosis de un 62,5 % con las dosis menores y de 75 % con las dosis mayores. Un efecto similar se observó en las áreas con infiltrado de neutrófilos, alcanzando inhibiciones desde 37,5 hasta 75 %, aunque estos efectos no presentan una relación con la dosis administrada.

El efecto del ESU es comparable con el de la máxima dosis de D-002 empleada (100 mg/kg).

Por otro lado, tanto el D-002 como el ESU disminuyeron las transaminasas hepáticas de manera significativa contra el control positivo, con un efecto más marcado sobre la AST en ambos casos ([tabla 3](#)).

DISCUSIÓN

El paracetamol es un fármaco de amplio uso terapéutico cuyos efectos hepatotóxicos son subestimados en numerosas ocasiones. El daño hepático inducido por él es tan característico, que incluso ha sido utilizado por otros autores para evaluar los posibles efectos hepatoprotectores de diferentes agentes.^{1-3,8} Entre los agentes que protegen contra la hepatotoxicidad del paracetamol se encuentran sustancias antioxidantes obtenidas de fuentes naturales, como el silymarin, el propóleo rojo y el ESU,¹⁹⁻²¹ reforzando la idea que la PL es un mecanismo clave del daño hepático inducido por paracetamol.

El presente estudio mostró que en las ratas estaban presentes las características del daño hepático inducido por paracetamol a dosis elevadas, lo que permite afirmar que el modelo es válido en esta especie y en las condiciones experimentales en que se realizó.

Los resultados obtenidos demuestran que el D-002 (5-100 mg/kg) y el ESU (100 mg/kg) administrados por vía oral a ratas antes previno el daño hepático asociado a este modelo. En los grupos tratados se observó que el porcentaje de hepatocitos normales fue mayor que en el control positivo, y que el porcentaje de hepatocitos con necrosis, turgentes y hepatocitos con metamorfosis grasa estuvo marcado y significativamente reducido con respecto al control del fármaco utilizado. La disminución dependiente de la dosis de la TGP en sangre corrobora los resultados anteriores.

La protección conferida por el tratamiento con D-002 también se puso de manifiesto al analizar el porcentaje de animales con áreas de necrosis e infiltrado de neutrófilos en el hígado, ya que mientras 7/8 animales (87,5 %) de los grupos controles tratados con paracetamol por vía oral mostraron estas lesiones, solo un 25 % (5 y 25 mg/kg) y 12,5 % (50 y 100 mg/kg) de los animales presentaron necrosis en los grupos tratados con D-002. De forma similar solo un 12,5 % de los animales que recibieron ESU mostraron áreas de necrosis. El efecto sobre el número de animales con infiltrado de neutrófilos resultó significativo a partir de 25 mg/kg, pero no fue efectiva la dosis de 5 mg/kg en prevenir este indicador de daño.

El D-002 tiene moderado efecto antiinflamatorio asociado a la disminución de los niveles de leucotrieno B₄ (LTB₄) (factor quimiotáctico de los neutrófilos).^{22,23} Además, estudios anteriores muestran que el D-002 reduce el aumento de la infiltración de polimorfonucleares en modelos de colitis inducida por carragenina en cobayos y por ácido acético en ratas.²⁴⁻²⁶ Estos efectos pudieron influir en la disminución del número de animales con infiltrado inflamatorio y el número de áreas de necrosis.

Por otra parte, el D-002 ha mostrado marcado efecto antioxidante en modelos experimentales, efecto que pudiera contribuir a explicar, al menos parcialmente, los presentes resultados. Un estudio previo demostró la acción hepatoprotectora del D-002 en el daño hepático inducido por CCl₄, modelo en el cual el mecanismo de daño hepático se relaciona con el proceso de PL.²⁷ Tomando en cuenta la contribución de la PL a la hepatotoxicidad inducida por paracetamol y la capacidad del D-002 de prevenir la PL inducida por diversos agentes en ratas, resulta lógico concebir una asociación entre ambos efectos. Numerosos estudios han demostrado la estrecha relación que existe entre el daño hepático inducido por paracetamol y el estrés oxidativo, así como que la oxidación de este agente es una reacción generadora de especies radicalarias que modifican la actividad de enzimas antioxidantes.²⁸ Siendo el D-002 una sustancia con efectos antioxidantes como se plantea anteriormente, es lógico pensar en la acción

inhibitoria de este en el estrés oxidativo provocado por el paracetamol. El análisis de todas las variables muestra que el D-002 y el ESU previenen de manera similar los efectos hepatotóxicos del paracetamol. Estos resultados corroboran lo planteado por Ray²¹ que demuestra que la administración preventiva de ESU inhibe la toxicidad inducida por el consumo de paracetamol y lo planteado con respecto a la vinculación de la capacidad antioxidante de productos naturales y la protección contra el estrés oxidativo.²⁹

El D-002 produce efectos hepatoprotectores evaluados a través de la prevención de los cambios histológicos ocurridos en hígados de ratas inducidos por el paracetamol, modelo en el cual el proceso de PL tiene un papel fundamental.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Satirapoj B, Lohachit P, Ruamvang T. Therapeutic dose of acetaminophen with fatal hepatic necrosis and acute renal failure. J Med Assoc Thai. 2007;90(6):1244-7.
2. Bhaskar VH, Balakrishnan N. Protective effects of Pergularia daemia roots against paracetamol and carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. Pharm Biol. 2010;48(11):1265-72.
3. Sindhu ER, Firdous AP, Preethi KC, Kuttan R. Carotenoid lutein protects rats from paracetamol, carbon tetrachloride and ethanol- induced hepatic damage. J Pharm Pharmacol. 2010;62(8):1054-60.
4. Mukherjee M, Bhaskaran N, Srinath R, Shivaprasad HN, Allan JJ, Shekhar D, Agarwal A. Anti-ulcer and antioxidant activity of GutGard. Indian J Exp Biol. 2010;48(3):269-74.
5. Abdel-Salam O, Bódis B, Karádi O, Szolcsáyi J and Mózsik G. Modification on aspirin and ethanol induced mucosal damage in rats by intragastric application of resinifatoxin. Inflammopharmacology. 1995;3(2):135-47.
6. Albayrak F, Odabasoglu F, Halici Z, Polat B, Dursun H, Uyanik A, et al. The role of erythropoietin in the protection of gastric mucosa from indometacin-induced gastric injury and its relationship with oxidant and antioxidant parameters in rats. J Pharm Pharmacol. 2010;62(1):85-90.
7. Takeuchi K, Ueshima K, Hironaka Y, Fujioka Y, Matsumoto J, Okabe S. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats. Digestion. 1991;49:175-84.
8. Ewertowska M, Jodynys-Liebert J, Kujawska M, Adamska T, Matlawska I, Szauder-Hajdrych M. Effect of Aquilegia vulgaris (L.) ethyl ether extract on liver antioxidant defense system in rats. Int J Occup Med Environ Health. 2009;22(2):115-23.
9. Menéndez R, Amor AM, González RM, Jiménez S, Mas R. Inhibition of rat microsomal lipid peroxidation by the oral administration of D-002. Braz J Med Biol Res. 2000;33:85-90.

10. Molina V, Valdés S, Carvajal D, Arruzazabala ML, Menéndez R, Mas R. Antioxidant effect of D-002 on gastric mucosa of rats with injury induced experimentally. J Med Food. 2001;4(2):479-83.
11. Pérez Y, González RM, Amor AM, Jiménez S, Menéndez R. D-002 on antioxidant enzymes in liver and brain of rats. Rev. CENIC Ciencias Biológicas. 2002;53(1):3-5.
12. Menéndez R, Mas R, Amor AM, Pérez Y, González RM, Fernández JC, Jiménez S. Antioxidant effect of D-002 on the *in vitro* susceptibility of whole plasma in healthy volunteers. Arch Med Res. 2001;32:436-41.
13. Menéndez R, Mas R, Illnait J, Pérez J, Amor AM, Fernández JC, González RM. Effects of D-002 on lipid peroxidation in older subjects. J Med Food. 2001;4(2):71-7.
14. Balu M, Sangeetha P, Murali G, Panneerselvam C. Age-related oxidative protein damages in central nervous system of rats: modulatory role of grape seed extract. Int J Dev Neurosci. 2005;23:501-7.
15. Devi A, Jolitha AB, Ishii N. Grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) and antioxidant defense in the brain of adult rats. Med Sci Monit. 2006;12:124-9.
16. Du Y, Guo H, Lou H. Grape seed polyphenols protect cardiac cells from apoptosis via induction of endogenous antioxidant enzymes. J Agric Food Chem. 2007;55:1695-701.
17. Uma Maheswari M, Rao PG. Antihepatotoxic effect of grape seed oil in rat. Indian J Pharmacol. 2005;37(3):179-82.
18. Ahmed EAA, Fatani AJ. Protective effect of grape seeds proanthocyanidins against naphthalene-induced hepatotoxicity in rats. Saudi Pharm J. 2007;15(1):38-47.
19. Muriel P, Garcia Piña T, Pérez-Alvarez V, Mourelle M. Silymarin protects against paracetamol-induced lipid peroxidation and liver damage. Journal of Applied Toxicology 1992;12(6):439-42.
20. Rodríguez S, Ancheta O, Remírez D, González A, Merino N, González R. Efecto protector del propóleo rojo cubano ante el daño agudo inducido en hepatocitos de roedores. Rev CENIC Ciencias Biológicas. 1998;29(2):6-8.
21. Ray S, Milltown NJ, Bagchi D, Omaha NE. Prevention and treatment of acetaminophen toxicity with Grape Seed Proanthocyanidin Extract. Patent No: US 6,245,336 B1. Jun 12, 2001.
22. Carbajal D, Molina V, Noa M, Valdés S, Arruzazabala ML, Aguiar A, et al. Effects of D-002 on gastric mucus composition in ethanol-induced ulcer. Pharmacol Res. 2000;42(4):329-32.
23. Molina V, Carbajal D, Arruzazabala ML, Más R. Therapeutic effect of D-002 (Abexol) on gastric ulcer induced experimentally in rats. J Med Food. 2005; 8(1):59-62.

24. Noa M, Mas R, Carbajal D, Valdés S. Effect of D-002 on acetic acid-induced colitis in rats at single and repeated doses. *Pharmacol Res.* 2000;41(4):392-5.
25. Noa M, Carbajal D, Molina V, Valdés S, Más R. Comparative study of D-002 vs. sulfasalazine on acetic acid-induced colitis in rats. *Drugs Exptl Clin Res.* 1999;XXV(6):25-9.
26. Noa M, Mas R. Effect of D-002 on the preulcerative phase of carrageenan-induced colonic ulceration in the guinea pig. *J Pharm Pharmacol.* 1998;50:549-53.
27. Mendoza S, Noa M, Pérez Y, Mas R. Antioxidant effect of D-002 on liver damage induced by carbon tetrachloride (CCl₄) in rats. *J Med Food.* 2007;10:379-83.
28. Pérez Y, Menéndez R, Mas R, González RM, Jiménez S. Efectos de la administración oral de D-003, producto de la cera de la caña de azúcar, sobre la peroxidación lipídica *in vivo* inducida por la administración oral de paracetamol en ratas. *Lat Am J Pharm.* 2007;26(1):57-64.
29. Domínguez MA, Muñoz O, García RV, Vázquez M, Gallegos J, Cruz JS. Antioxidant and anti-inflammatory activity of *Moussonia deppeana*. *Bol Latinoam Carib Plant Med Arom.* 2010;9(1):13-9.

Recibido: 2 de julio de 2011.

Aprobado: 8 de agosto de 2011.

Maikel Valle Clara. Centro de Productos Naturales. Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). Calle 198 entre 19 y 21, Atabey, municipio Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba. Correo electrónico: maikel.valle@cnic.edu.cu

Tabla 1. Efecto de la administración por vía oral del D-002 y ESU sobre las células hepáticas en hígados de ratas con daño inducido *in vivo* por paracetamol

Grupos	Hepatocitos normales	% I	Hepatocitos turgentes	% I	Hepatocitos grasos	% I	Hepatocitos necróticos	% I
C-	100±0 ^{ns}		0±0 ^{ns}		0+0 ^{ns}		0+0 ^{ns}	
C+	16,26±1,52		15,83±1,29		24,87±1,25		43,03±1,72	
D-002								
5 mg/kg	33,34±2,63 ^{ns}	20,4	10,28±0,87 ^{ns}	35,1	24,48±1,46	1,57	31,89±2,27 ^{ns}	25,9
25 mg/kg	52,89±2,49 ^{ns}	43,7	6,17±1,23 ^{ns}	38,98	23,41±1,27	5,9	17,50±2,63 ^{ns}	59,3
50 mg/kg	98,95±1,44 ^{ns}	62,9	3,72±0,52 ^{ns}	76,5	14,48±1,31 ^{ns}	41,8	12,84±0,97 ^{ns}	70,2
100 mg/kg	75,94±0,94 ^{ns}	71,2	2,67±0,38 ^{ns}	83,1	12,71±1,13 ^{ns}	48,9	8,66±1,51 ^{ns}	79,9
ESU								
100 mg/kg	78,65±1,75 ^{ns}	74,5	2,36±0,44 ^{ns}	85,1	6,00±1,31 ^{ns}	75,9	12,98±0,83 ^{ns}	69,8

^{ns}p < 0,01; ^{ns}p < 0,001. Prueba de la U de Mann Whitney. Comparaciones vs. Control positivo.
% I: porcentaje de inhibición.

[Regresar](#)

Tabla 2. Animales con áreas de necrosis e infiltrado de neutrófilos

Grupos	Animales con necrosis	%	Animales con infiltrado de neutrófilos	%
C-	0/8****	0	0/8****	0
C+	7/8	87,5	7/8	87,5
D-002 (5 mg/kg)	2/8*	25	4/8	50
D-002 (25 mg/kg)	2/8*	25	2/8*	25
D-002 (50 mg/kg)	1/8**	12,5	2/8*	25
D-002 (100 mg/kg)	1/8**	12,5	1/8**	12,5
ESU (100 mg/kg)	1/8**	12,5	1/8**	12,5

*p< 0,05; **p< 0,01; ***p<0,001. Comparación vs. C+ (prueba de la probabilidad exacta de Fisher).

[Regresar](#)

Tabla 3. Efectos del D-002 y el ESU sobre las transaminasas hepáticas

Grupos	AST	ALT
C-	95,13 ± 4,05**	36,25 ± 2,99****
C+	123,6 ± 9,4	54,0 ± 2,75
D-002 (5 mg/kg)	97,13 ± 5,61 **	41,13 ± 1,76 **
D-002 (25 mg/kg)	94,62 ± 3,99 **	39,37 ± 2,82 **
D-002 (50 mg/kg)	88,0 ± 2,66 **	36,37 ± 1,41 **
D-002 (100 mg/kg)	84,87 ± 2,90 ****	35,75 ± 1,61 ****
ESU (100 mg/kg)	89,0 ± 2,29 ****	36,75 ± 1,55 ****

*p< 0,05; **p< 0,01; ***p<0,001. Comparación vs. C+ (prueba de la U de Mann Whitney).

Regresar