



---

UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES  
CHIMBOTE

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

**EFFECTO HEPATOPROTECTOR DEL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO DE HOJAS DE *Rosmarinus  
officinalis* (Romero) EN *Rattus norvegicus var. albinus* CON  
TOXICIDAD INDUCIDA POR ACRILAMIDA**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR

**Bach. TIMOTE TAFUR, DEISY MILAGROS**

ASESOR

**Mgtr. LEAL VERA, CÉSAR ALFREDO**

**TRUJILLO – PERÚ**

**2019**

## **FIRMA DE JURADO Y ASESOR**

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

**Presidente**

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla

**Miembro**

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau

**Miembro**

Mgtr. César Alfredo Leal Vera

**Docente Tutor Investigador**

## **AGRADECIMIENTO**

*A Dios principalmente por haberme brindado salud, fuerza y fortaleza para no desmayar y seguir adelante hasta culminar mi profesión.*

*A mi familia que me brindó siempre su apoyo y acompañado durante todos estos años de mi desarrollo profesional.*

*A mi universidad ULADECH y a mis maestros que me brindaron nuevos conocimientos para crecer profesionalmente.*

*A mis compañeros y amigos que compartieron sus conocimientos, alegrías y tristezas durante estos cinco años estuvieron a mi lado apoyándome para alcanzar mi objetivo.*

## **DEDICATORIA**

*Mi tesis la dedico a Dios ya que  
gracias a él he logrado culminar  
mi carrera.*

*A mi familia que me apoyo en todo  
momento en especial a mi abuelita por  
sus consejos durante mi desarrollo  
profesional.*

*A Ronald por sus palabras y  
confianza, brindándome el tiempo  
necesario para realizarme  
profesionalmente*

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación fue de tipo experimental, con un nivel de investigación explicativo, enfoque cuantitativo, tuvo como objetivo demostrar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) en *Rattus norvegicus var. albinus* con toxicidad inducida por acrilamida. Se utilizó 24 ratas hembras formando 4 grupos de trabajo: Grupo negativo se proporcionó alimentación y agua ad libitum. Grupo positivo se indujo a hepatotoxicidad con acrilamida 50mg/kg pc por vía intra peritoneal en dosis única. Grupos experimentales I y II , se administró el extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) por vía orogástrica a dosis de 250 y 500mg/kg/pc durante 7 días, al quinto día de la administración del extracto , se indujo a hepatotoxicidad con acrilamida 50mg/kg pc, se evaluó el efecto hepatoprotector a través de la disminución de los niveles séricos de las enzimas Transaminasa Glutámico Oxalacetato (GOT) , Transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT) y fosfatasa alcalina (ALP) al quinto y octavo día de tratamiento, los resultados iniciales y finales obtenidos para GOT y GPT fueron: grupo control negativo 21.2±1.29 UI/L y 19.4±3.1 UI/L, 16.2±3.4 UI/L y 14.5±2.3 UI/L, grupo control positivo 165.75±2.9 UI/L y 173.4±2.5 UI/L, 82.8±1.8 UI/L y 84.8±5.4 UI/L, experimental I 151.7±4.2 UI/L y 101.7±5.7 UI/L, 79.1±7.1 UI/L y 42.2±1.3 UI/L, experimental II 131.8± 7.7 UI/L y 47.±4.5 UI/L, 55.8±4.8 UI/L y 32.2±6.7 UI/L , para fosfatasa alcalina : Grupo control negativo 20.9±4.1 UI/L y 18.8±6.3 UI/L, control positivo 88.9±10.4 UI/L y 104.1±6.0UI/L , experimental I 101.7±4.2 UI/L y 42.3±3.9 UI/L , experimental II 89.8±4.1 UI/L y 34.1±5.7 UI/L . Al aplicar la prueba ANOVA entre los grupos se encontró que existe diferencia significativa para GOT, GPT y fosfatasa alcalina (p<0.05). Se concluye que el extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* (ROMERO) tiene efecto hepatoprotector en *Rattus norvegicus var. albinus* con hepatotoxicidad inducida por acrilamida.

**Palabras clave:** Efecto hepatoprotector, extracto hidroalcohólico de las hojas de fosfatasa alcalina, *Rosmarinus Officinalis*, transaminasas

## ABSTRACT

The present research work was of experimental type, with a level of explanatory research, quantitative approach, aimed to demonstrate the hepatoprotective effect of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Rosmarinus officinalis* (Romero) in *Rattus norvegicus* var. *albinus* with acrylamide-induced toxicity. 24 female rats were used, forming 4 working groups: Negative group was provided with food and water ad libitum. Positive group was induced to hepatotoxicity with acrylamide 50mg / kg bw intraperitoneally in a single dose. Experimental groups I and II, the hydroalcoholic extract of leaves of *Rosmarinus officinalis* (Romero) was administered by orogastric route at doses of 250 and 500 mg / kg / pc for 7 days, on the fifth day of administration of the extract, it was induced to hepatotoxicity with acrylamide 50mg / kg pc, the hepatoprotective effect was evaluated by decreasing the serum levels of the enzymes Glutamic Oxiracetate Transaminase (GOT), Pyruvic Glutámico Transaminase (GPT) and alkaline phosphatase (ALP) on the fifth and eighth day of treatment, the initial and final results obtained for GOT and GPT were: negative control group  $21.2 \pm 1.29$  IU / L and  $19.4 \pm 3.1$  IU / L,  $16.2 \pm 3.4$  IU / L and  $14.5 \pm 2.3$  IU / L, positive control group  $165.75 \pm 2.9$  IU / L and  $173.4 \pm 2.5$  IU / L,  $82.8 \pm 1.8$  IU / L and  $84.8 \pm 5.4$  IU / L, experimental I  $151.7 \pm 4.2$  IU / L and  $101.7 \pm 5.7$  IU / L,  $79.1 \pm 7.1$  IU / L and  $42.2 \pm 1.3$  UI / L, experimental II  $131.8 \pm 7.7$  UI / L and  $47. \pm 4.5$  UI / L,  $55.8 \pm 4.8$  UI / L and  $32.2 \pm 6.7$  UI / L, for alkaline phosphatase: Negative control group  $20.9 \pm 4.1$  IU / L and  $18.8 \pm 6.3$  IU / L, positive control  $88.9 \pm 10.4$  IU / L and  $104.1 \pm 6.0$ UI / L, experimental I  $101.7 \pm 4.2$  IU / L and  $42.3 \pm 3.9$  IU / L, experimental II  $89.8 \pm 4.1$  IU / L and  $34.1 \pm 5.7$  IU / L. When applying the ANOVA test between the groups, it was found that there is a significant difference for GOT, GPT and alkaline phosphatase ( $p < 0.05$ ). It is concluded that the hydroalcoholic leaf extract of *Rosmarinus officinalis* (ROMERO) has a hepatoprotective effect in *Rattus norvegicus* var. *albinus* with acrylamide-induced hepatotoxicity.

**Key words:** Hepatoprotective effect, hydroalcoholic extract of the leaves of alkaline phosphatase, *Rosmarinus Officinalis*, transaminases

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	iii
<b>DEDICATORIA</b> .....	iv
<b>RESUMEN</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II. REVISIÓN DE LITERATURA</b> .....	5
2.1 Antecedentes.....	5
2.2 Bases teóricas.....	7
<b>III. HIPÓTESIS</b> .....	14
<b>IV. METODOLOGÍA</b> .....	15
4.1 Diseño de la investigación.....	15
4.2 Población y Muestra.....	17
4.3 Definición y Operacionalización de variables.....	19
4.4 Técnicas e instrumentos.....	20
4.5 Plan de análisis.....	24
4.6 Matriz de consistencia.....	25
4.7 Principios éticos.....	26
<b>V. RESULTADOS</b> .....	27
5.1 Resultados.....	27
5.2 Análisis de resultados.....	29
<b>VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	33
6.1 Conclusiones.....	33
6.2 Recomendaciones.....	33
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	34
<b>ANEXOS</b> .....	43

## Contenido de tablas

Efecto hepatoprotector en dosis de 250mg/Kg/pc y 500mg/Kg/pc del extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) sobre los niveles de transaminasas GOT Y GPT en *Rattus novergicus var. Albinus* con toxicidad inducida por acrilamida.....27

Efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) sobre niveles de fosfatasa alcalina antes y después del tratamiento en *Rattus novergicus var. Albinus* con toxicidad inducida por acrilamida .....28



## I. INTRODUCCIÓN

Desde su origen, el hombre se sirvió de las plantas para cuidarse y prevenir enfermedades. Con el paso del tiempo este conocimiento que es la medicina tradicional, se desarrolló y se transmitió verbalmente de generación en generación <sup>(1)</sup>.

La Fitoterapia constituye una alternativa farmacológica para resolver de manera complementaria e integral las necesidades primarias de salud. Pero por consecuencia del desarrollo de nuevos procesos químicos de síntesis, se ha hecho improbable explotar las potencialidades de un inmenso número de especies vegetales que, sin duda alguna, encierran una amplia diversidad de compuestos químicos desconocidos que podrían llegar a tener un gran valor terapéutico <sup>(2)</sup>.

El hígado es la glándula anexa más importante del aparato digestivo, encargado de metabolizar sustancias químicas traídas por nuestros alimentos, bebidas, medicamentos y entre otros. Es un órgano susceptible a fenómenos de toxicidad química debido principalmente a su función y localización anatómica: La ingestión de compuestos químicos u orgánicos que implican daños funcionales y/o estructurales al hígado provocan hepatotoxicidad o enfermedad hepática tóxica inducida <sup>(2,3)</sup>.

En el hígado se producen una serie de reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son dos: aspartatos aminotransferasa o transaminasa glutamicooxalacética (AST o GOT) cuya vida media es de 48 horas y alanino-aminotransferasa o transaminasa glutámico – pirúvica (ALT o GPT) con una vida media de 18 horas <sup>(4)</sup>.

Una de las principales enfermedades infecciosas en el mundo es la hepatitis C, causante de cirrosis y hepatocarcinoma, fallo hepático y muerte, se estima que actualmente existen alrededor de 177 millones de personas infectadas a nivel mundial, lo que equivale a una prevalencia del 2,5% <sup>(5)</sup>.

En el Perú, la cirrosis hepática tiene una tasa de mortalidad de 9.48 por 100.000 habitantes y representa la quinta causa de muerte en general; la primera causa de muerte dentro de las enfermedades hepáticas, el segundo lugar entre las enfermedades digestivas y es la segunda causa de muerte entre las defunciones registradas para el grupo etareo de 20 a 64 años <sup>(6)</sup>. En La Libertad, la mortalidad debido a la cirrosis es del 3.2%; siendo los departamentos con mayor incidencia Tacna, Piura y Loreto <sup>(7)</sup>.

La acrilamida es un compuesto que no se agrega a los alimentos, sino que se forma como resultado de procesos de cocción con calor (más de 120 °C). No es un contaminante químico hallado en algunas partidas defectuosas, ni originado por inadecuados procesos productivos; se considera constituyente normal en productos como papas, cereales, galletas, café y churros, entre otros alimentos, que son sometidos a altas temperaturas <sup>(8)</sup>. Por ello, la búsqueda de alternativas naturales de tratamiento orientadas a proteger al hígado de los efectos nocivos de hepatotóxicas que el hombre puede ingerir o contrarrestar las alteraciones en los mecanismos de defensa antirradicálicos <sup>(2)</sup>.

En los extractos obtenidos de plantas medicinales y dependiendo de sus características podemos encontrar diversos componentes activos como alcaloides, taninos, compuestos fenólicos, esteroides y/o triterpenoides, flavonoides entre otros, siendo los flavonoides al que se le atribuye propiedades antioxidantes por su capacidad de quelar

hierro, depurar radicales libres e inhibir enzimas oxidantes como lipooxigenasas, ciclooxigenasas, xantina oxidasas, evitando de esta forma producción de especies reactivas de oxígeno<sup>(9)</sup>.

El romero es una planta rica en principios activos presenta acción sobre casi todos los órganos del cuerpo humano, por tener principios activos como los flavonoides, ácidos fenólicos y principios amargos, que generan un efecto como tónico y confortador sobre el corazón, circulación y sistema nervioso, además por ser antiespasmódico, antiinflamatorio, hepatoprotector, carminativo, colérico, antiséptico, expectorante <sup>(10)</sup>.

La presente investigación se realizó con el propósito de encontrar un tratamiento para la toxicidad hepática debido a que se han reportado las causas comunes de hepatopatías como son la infección por virus, de los cuales son conocidos cinco tipos de virus de hepatitis A, B, C, D y E, otras causas son el consumo de alcohol en forma crónica, el hígado graso originado por sobrepeso u otras alteraciones como la diabetes mellitus, aumento de colesterol en sangre (hipercolesterolemia), la obesidad, así mismo la hepatitis tóxica originado principalmente por medicamentos y otra causa como la cirrosis hepática<sup>(9)</sup>. Se estima que la cirrosis hepática en nuestro país ocupa el quinto lugar en las defunciones, el segundo lugar en patologías hepatobiliares y digestivas y una de las primeras causas de consultas externas y hospitalizaciones <sup>(9)</sup>.

Diversos estudios sugieren que el romero y sus subproductos pueden proporcionar beneficios a la salud, previniendo algunas alteraciones fisiológicas como el daño hepático (ocasionado por diversos factores como el alcoholismo, virus y el consumo de algunos medicamentos), por lo cual es necesario aprovechar y potenciar los beneficios que pueden brindar los compuestos bioactivos de esta planta <sup>(11)</sup>. Los

estudios sobre la actividad farmacológica de los componentes del romero que se están llevando a cabo en la actualidad se dirigen mayoritariamente hacia los diterpenos (especialmente el rosmanol), por el gran interés que suscitan sus propiedades antioxidantes. <sup>(12)</sup>. Por lo expuesto anteriormente en la investigación se planteó la siguiente pregunta: ¿tendrá efecto hepatoprotector el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* (ROMERO) en *Rattus norvegicus* var. *Albinus* con toxicidad inducida por acrilamida?

### **Objetivos de la investigación:**

#### **Objetivo General:**

- Demostrar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) en *Rattus norvegicus* var. *albinus* con toxicidad inducida por acrilamida.

#### **Objetivos específicos**

- Evaluar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de *Rosmarinus officinalis* (Romero) en dosis de 250mg/kg/pc y 500mg/kg/pc sobre los niveles de transaminasas séricas : glutámico oxalacética (GOT) y transaminasa glutámico pirúvica (GPT) en *Rattus norvegicus* var. *albinus* con toxicidad inducida por acrilamida.
- Determinar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) a través de los niveles de fosfatasa alcalina antes y después del tratamiento en *Rattus norvegicus* var. *albinus* en hepatotoxicidad inducida por acrilamida.

## II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

### 2.1 Antecedentes

Daoud et al, en el año 2018 en Siria, realizaron un estudio sobre el efecto hepatoprotector del extracto acuoso de romero sobre la toxicidad del hepatocito inducida por amoxicilina en el hámster sirio, tuvo como objetivo evaluar las propiedades hepatoprotectoras del extracto de romero acuoso frente a la citotoxicidad inducida por amoxicilina en tejidos hepáticos de hámster sirio. El estudio se realizó por un periodo de 6 semanas, recibieron diariamente extracto de romero (220 mg / kg bw). El estudio bioquímico mostró un aumento significativo en los niveles de ALT, AST, en los grupos controles en comparación con los especímenes que recibieron extractos de romero <sup>(13)</sup>.

Essawy en el año 2018 en la India publicaron una investigación sobre el doble efecto protector de los extractos de jengibre y romero contra la hepatotoxicidad inducida por CCl<sub>4</sub> en ratas. El estudio tuvo como objetivo investigar el efecto protector de los extractos acuosos de jengibre (GE) y romero (RE), tanto individualmente como en combinación, sobre la lesión hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) en ratas macho adultas. CCl<sub>4</sub> indujo un aumento significativo en las enzimas hepáticas, la bilirrubina, los triglicéridos y el colesterol total, mientras que la proteína total, la albúmina y la globulina disminuyeron significativamente. Además, la actividad del citocromo P 450 (CYP) y los marcadores de estrés oxidativo se encontraron elevados con una disminución concomitante en la actividad de las enzimas antioxidantes en el tejido hepático. La suplementación con extractos de jengibre o romero alivió efectivamente la mayor parte de la CCl<sub>4</sub>. Alteraciones inducidas cuando se administran por separado. La

investigación histológica confirmó fuertemente el efecto altamente protector de los dos extractos de plantas en los hepatocitos. Estos hallazgos sugieren que los extractos de romero y jengibre son efectivos para mejorar tanto la función como la estructura de los hepatocitos a través de su potente efecto antioxidante y señalan la posibilidad de utilizar una combinación de ambos como una terapia complementaria en las enfermedades hepáticas <sup>(14)</sup>.

Taher et al en el año 2016 en Korea realizaron un estudio sobre la suplementación de hojas de romero (*Rosmarinus officinalis*) en polvo atenúa el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis en ratas tratadas con tetracloruro de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) dividieron equitativamente ratas hembra Long Evans (10-12 semanas de edad) en cuatro grupos diferentes, como control, control + romero,  $\text{CCl}_4$  y  $\text{CCl}_4$  + romero (6 ratas en cada grupo). En el transcurso del desarrollo de la disfunción hepática, se determinaron varios parámetros de estrés oxidativo, aumento de las funciones enzimáticas del marcador hepático en ratas tratadas con  $\text{CCl}_4$ . Además, también se realizaron evaluaciones histológicas en la sección del hígado para la infiltración de células inflamatorias y la fibrosis usando tinción con hematoxileno y eosina y tinción de lectura. La administración de  $\text{CCl}_4$  aumentó significativamente la actividad de la alanina aminotransferasa (ALT), el aspartato aminotransferasa (AST) y la fosfatasa alcalina (ALP) en plasma, que disminuyó con la suplementación de polvo de hojas de *Rosmarinus officinalis*. *Rosmarinus officinalis* previno el aumento de la peroxidación lipídica, el óxido nítrico y el Producto de proteína oxidativa avanzada (AOPP) en plasma y tejidos hepáticos en ratas tratadas con  $\text{CCl}_4$ . Los estudios histológicos también mostraron necrosis masiva, inflamación peri portal, deposición de hierro y fibrosis en el hígado de ratas tratadas

con CCl<sub>4</sub> que mejoraron aún más con la suplementación con polvo de *Rosmarinus officinalis* <sup>(15)</sup>.

## **2.2 BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1. Hígado**

Es la glándula que ocupa mayor espacio en el organismo humano, pesa entre 1500 y 1900 g., alrededor del tres por ciento del peso corporal de un adulto está simbolizado por el hígado, recibe entre el 25 y 28% del flujo sanguíneo y utiliza aproximadamente el 20% de oxígeno total que necesita una persona <sup>(16)</sup>.

#### **a) Funciones del hígado**

Filtrar y depurar la sangre procedente del intestino. Producir bilis, la misma que se encarga de; metabolizar colesterol y bilirrubina, absorber vitaminas liposolubles, digerir grasa en el intestino, transporte a la mucosa intestinal de las inmunoglobulinas A. Metabolizar proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales, convertir en grasa a las proteínas y carbohidratos. En el metabolismo de los carbohidratos (produce glucosa a partir de galactosa y fructosa, almacena glucógeno); en el metabolismo de lípidos (gluconeogénesis, formación de fosfolípidos, lipoproteínas y colesterol); en el metabolismo de proteínas (desaminación de aminoácidos, produce úrea y suprime el amoniacó en líquidos corporales, producción de proteínas plasmáticas) <sup>(9)</sup>.

Función de desintoxicación. Las células de Kupffer presentes en el hígado tienen la capacidad de fagocitar bacterias, virus, parásitos y macromoléculas provenientes del intestino el cual forman una barrera para las toxinas. Existen también en el

hígado células PIT similares a linfocitos granulares y células asesinas las cuales protegen contra 11 infecciones por virus. Por otro lado, participan en la formación de antígenos durante procesos de infección e inflamación. 5. Producción de fibrinógeno, heparina y protrombina. <sup>(9)</sup>.

#### **b) Mecanismo Hepático**

Para que un xenobiótico se pueda eliminarse de nuestro organismo y no llegue a alcanzar los niveles tóxicos; necesita pasar por varios procesos la cual constituye un mecanismo complejo que consta de varios pasos: absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción <sup>(3)</sup>.

La biotransformación es de vital importancia ya que comienza desde el momento que ingresa la sustancia toxica, la cual es rol principal del hígado constituyendo uno de los agentes determinantes del mecanismo hepatotoxicidad y hepatocarcinogenicidad <sup>(15)</sup>.

La biotransformación ocurre en tres fases: Fase I de funcionalización; fase II de conjugación, y fase III de transporte y excreción <sup>(3)</sup>.

**La fase I:** abarca la oxidación, reducción, e hidrólisis de los xenobióticos <sup>(3)</sup>.

**La fase II** se localizan principalmente en el citosol encargada de la conjugación de enlaces covalentes con las sustancias absorbidas, catalizadas por un conjunto de enzimas, y comprenden la glucoronidación, la sulfatación, la acetilación, la metilación, la conjugación con glutatión y la conjugación con aminoácidos tales como glicina, taurina. Estas reacciones aumentan la hidrófila del xenobiótico a de la metilación y la acetilación que aumentan la liposolubilidad y disminuyen la actividad farmacológica y tóxica de los xenobióticos, pero a veces es más fácil de



excretar y eliminar, la sulfatación activa aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos produciendo metabolitos carcinógenos <sup>(3)</sup>.

**Fase III:** Esta fase se introdujo hace poco tiempo, constituye el transporte o excreción de los productos originados en la fase II a través de la membrana celular, para su posterior eliminación <sup>(3)</sup>.

### c) **PERFIL HEPÁTICO**

Permiten saber si el hígado está funcionando perfectamente. También ayuda a diagnosticar y estudiar la gravedad de cualquier lesión, inflamación o infección por la que pueda estar enfrentando este órgano <sup>(18)</sup>.

#### **Pruebas de lesión hepática:**

##### **Transaminasas:**

Son indicadores sensibles de la lesión de la célula hepática; y son las más útiles para detectar enfermedades hepatocelulares agudas, como la hepatitis. Estas son la aminotransferasa de aspartato (AST), y la aminotransferasa de alanina (ALT) <sup>(17)</sup>.

**Aspartato-Aminotransferasa (AST):** La enzima aspartato-aminotransferasa (AST) se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos del organismo, principalmente en el tejido hepático, cardíaco, muscular y renal. Los niveles séricos de la enzima aumentan en caso de enfermedades que afectan estos tejidos. Asimismo, las afecciones hepatobiliares tales como la cirrosis, el carcinoma metastásico y la hepatitis viral producen niveles séricos elevados de AST <sup>(19)</sup>.

**Alanina Aminotransferasa (ALT):** La ALT se encuentra especialmente en el hígado, razón por la cual su actividad se determina en el diagnóstico de

hepatopatías. Concentraciones séricas elevadas de ALT acompañan la hepatitis, la cirrosis, la ictericia obstructiva, la hepatocarcinoma y el alcoholismo <sup>(19)</sup>.

**Fosfatasa alcalina:** En enfermedades hepáticas se eleva cuando la excreción se encuentra debilitada como resultado de la obstrucción del tracto biliar <sup>(19)</sup>.

### **2.2.2. Acrilamida:**

La acrilamida o 2-propenamida es un sólido cristalino incoloro, inodoro y altamente soluble en agua <sup>(20)</sup>.

#### **❖ Mecanismo de Formación de acrilamida**

Durante el calentamiento de los alimentos, los azúcares reductores reaccionan con aminoácidos iniciando una cascada de eventos químicos que conducen al pardeamiento de alimentos, conocido como la reacción de Maillard. El grupo libre alfa-amino de la asparagina reacciona con un azúcar fuente de grupo carbonilo, formando una base de Schiff. Bajo calor, la base Schiff se descarboxila (facilitado por la descolocación de la carga negativa, que permite la formación de la base de Schiff), formando un producto que puede reaccionar por dos vías <sup>(21)</sup>. Se puede hidrolizar para formar 3-aminopropionamida que se puede degradar más aún, vía la eliminación del amoníaco para formar la acrilamida cuando se somete a calor. Alternativamente, la base descarboxilada de Schiff puede descomponerse directamente para formar acrilamida vía la eliminación de una imina <sup>(21)</sup>.

### ❖ **Absorción, distribución, metabolismo y excreción de la acrilamida**

Al estudiar la farmacocinética de la acrilamida se determinó que se absorbe por todas las rutas de exposición, siendo la vía oral la más rápida y completa en todas las especies. En estudios con ratas de laboratorio se ha determinado que la acrilamida se distribuye por todos los tejidos, puede atravesar la barrera placentaria e Incluso puede estar presente en la leche materna. Su metabolismo se lleva a cabo por dos mecanismos principales: por oxidación, mediante la acción del citocromo P450, que da lugar al metabolito glicidamida y por conjugación con glutatión, catalizada por la enzima glutatión-S-transferasa (GTS), para finalmente ser excretada como ácido mercaptúrico en la orina <sup>(22)</sup>.

La glicidamida, es un epóxido al cual se le han atribuido mayores propiedades carcinogénicas y genotóxicas que a la acrilamida misma, sin embargo, el potencial neurotóxico se debe principalmente a la acrilamida y a los aductos formados con la hemoglobina. La vida media de eliminación de ambos compuestos es de 2 horas en ratas, pero se estima que un porcentaje es retenido en los tejidos permaneciendo ahí durante semanas o hasta meses <sup>(22)</sup>.

### **2.2.3. Romero**

Es de origen Mediterráneo y su nombre deriva de la palabra griega “rhops myrinos” cuya traducción es arbusto aromático, conocido en oficina farmacéutica debido a que crece en las costas y es usado en preparados farmacéuticos <sup>(23)</sup>.

## **A. Taxonomía** <sup>(24)</sup>

Reino :Vegetal

Subreino:tracheobionta

División :Magnoliophyta

Clase :Magnoliopsida

Orden :Lamiales

Familia :Lamiaceae

Sub familia :Nepetoideae

Género :Rosmarinus

Especie: Officinalis

## **B. Descripción Botánica**

Es un arbusto que puede llegar a medir hasta dos metros de altura, posee hojas opuestas, lineales aproximadamente mide 3 cm de largo y un borde muy arrollado; coriáceas y pubescencia blanquecina o grisáceo, con tallos prismáticos, leñosos y ramificados tiene forma de espiga de color verde brillante. Sus flores están caracterizadas por el color azul claro, posee 5 mm de largo, en su parte axilar posee las flores muy aromáticas, estas floreces dos veces al año en otoño y primavera. <sup>(25)</sup>.

## **C. Composición Química**

El árbol contiene variadas mezclas químicas, que se encuentran conglomerados de manera general de la siguiente manera: compuestos fenólicos, aceites esenciales, compuestos flavonoides, además de ácidos y alcoholes triterpénicos <sup>(26)</sup>

Se reporta la presencia de aceites esenciales como el alfa y beta pineno, moléculas terpénicas (linalol, isobanil-acetato, 1,8-cineol, canfeno, 3octanona, alcanfor,  $\beta$ -cariofileno, verbinol, rosmanol, isorosmanol, terpineol, carnosol) algunos ácidos

(vanílico, caféico, rosmarínico, betulínico, clorogénico, butilínico, ursólico, carnósico). Para el caso de las hojas el metabolito más abundante en cantidad es el ácido rosmarínico, también se hallan el ácido carnósico cuya característica principal es la de ser inestable <sup>(26)</sup>.

#### **D. Actividad Terapéutica**

*R. officinalis* es digestivo, con efecto carminativo y actividad antiespasmódica, poseen actividades protectoras hepáticas colagogas y coleréticas, El efecto favorable del romero producido sobre la digestión se debe a que sus mecanismos de acción actúan de diversas formas. Por ejemplo, aumentar la secreción de los ácidos gástricos. Suele relajar la musculatura lisa intestinal, genera la producción de probables espasmos y estimula las secreciones esto se produce por el relajamiento del esfínter cardias, la propiedad colagoga y carminativa, se deben a que el esfínter de Oddi se distiende <sup>(26)</sup>. Además, tiene efectos sobre la diuresis, es antiulcerogénico, antiinflamatorio y un alto contenido de antioxidantes <sup>(26)</sup>.

La actividad antiinflamatoria de los metabolitos activos de *R. officinnalis* identifica al ácido rosmarínico como el responsable del incremento de la producción de mediadores como la PG tipo E2 así como la disminución de la formación de leucotrieno Asimismo se ha observado que este ácido fenólico inhibe el sistema del complemento. Por esta razón su uso podría ser útil en el tratamiento o la prevención de diversas afecciones inflamatorias. También se ha demostrado en ratas que el extracto hidroalcohólico de la planta tiene una actividad 30 anti ulcerosa, efecto que algunos investigadores atribuyen a los componentes antioxidantes que contiene <sup>(26)</sup>.

### III. HIPÓTESIS

**Hipótesis afirmativa (H<sub>i</sub>):** El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) tiene efecto hepatoprotector sobre la toxicidad inducida por acrilamida en *Rattus norvegicus* (var. *albinus*).

**Hipótesis Negativa (H<sub>0</sub>):** El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) no tiene efecto hepatoprotector sobre la toxicidad inducida por acrilamida en *Rattus norvegicus* (var. *albinus*).

## IV. METODOLOGÍA

### 4.1. Diseño de la investigación:

La presente es una investigación de tipo experimental, ya que se realiza: la evaluación, manipulación, control y aleatorización de las variables de acuerdo con los objetivos de la investigación, con el fin de investigar las posibles relaciones causa-efecto; Con un nivel de investigación explicativo.

La distribución de los animales de experimentación será aleatoriamente, en cuatro grupos, como se detalla:

**Grupo control negativo (C-N):** Estuvo conformado por 6 ratas; a este grupo solo se administró agua ad libitum y comida balanceada por 7 días; el 5<sup>to</sup> día se realizó la técnica de punción cardiaca para obtener niveles basales en suero de Transaminasa séricas : Glutámico Oxalacética (GOT), Glutámico Pirúvica (GPT) y fosfatasa alcalina y el octavo día se realizó punción cardiaca para obtener los valores finales en suero de Transaminasa Glutámico Oxalacética (GOT), Transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT) y fosfatasa alcalina sérica

**Grupo control positivo (C-P):** Estuvo conformado por 6 ratas; recibió comida balanceada y agua ad libitum, el 5<sup>o</sup> día se indujo a hepatotoxicidad con acrilamida 50mg/kg pc por vía intraperitoneal, después de 12 horas de inducción se realizó punción cardiaca para evaluar la concentración basal de Transaminasas Glutámico oxalacética (GOT), Glutámico Pirúvica (GPT) y fosfatasa alcalina y el 8<sup>o</sup> día se volvió a realizar punción cardiaca para obtener la medida final de daño causado.

**Grupo experimental 1:** Estuvo conformado por 6 ratas, se les administró agua *Ad libitum*, comida balanceada y extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis*. Se administró el extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* en dosis de 250mg/kg pc/día a través de una sonda por vía orogástrica por 7 días; al quinto día de administración de extracto se indujo a hepatotoxicidad por vía intraperitoneal con acrilamida en dosis de 50mg/kg pc como dosis única después de 12 horas se realizó la técnica de punción cardiaca donde se extrajo sangre para medir en suero los niveles de daño hepático a través de los valores de Transaminasas sérica : Glutámico oxalacética(GOT), Glutámico Pirúvica (GPT) y fosfatasa alcalina sérica siendo estos los valores basales del daño hepático, el octavo día se volvió a realizar punción cardiaca para obtener los valores finales que me ayudan a determinar mediante pruebas estadísticas el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis*.

**Grupo experimental 2:** Estuvo conformado por 6 ratas, se les administró agua *Ad libitum*, comida balanceada y extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis*. Se administró el extracto hidroalcohólico de *Rosmarinus officinalis* en dosis de 500mg/kg pc/día a través de una sonda por vía orogástrica por 7 días; al quinto día de administración de extracto se indujo a hepatotoxicidad por vía intraperitoneal con acrilamida en dosis de 50mg/kg pc como dosis única, se obtuvo muestras de sangre de cada espécimen de *Rattus norvegicus var. albinus* por punción cardiaca 12 horas después de la inducción con acrilamida y en el octavo día se realiza punción cardiaca para la evaluación de la concentración sérica de las transaminasas GPT, GOT y fosfatasa alcalina.



## **4.2. población y muestra:**

### **Población vegetal:**

Formada por la especie vegetal *Rosmarinus Officinalis* (Romero) cultivada en la ciudad de Huaraz, provincia Huaraz departamento Áncash, en los meses de agosto y Setiembre.

### **Muestra vegetal**

Se recolectó 2 kg. de hojas seleccionada y frescas de *Rosmarinus officinalis*, de la ciudad de Huaraz, provincia Huaraz departamento Áncash, fueron seleccionados bajo criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

- a) **Criterios de inclusión:** Recolección de planta entera de un solo lugar en buen estado.
- b) **Criterios de exclusión:** hojas maltratadas.

### **Población biológica:**

Los animales de experimentación que se utilizó son ratas hembras de la especie *Rattus norvegicus* de la cepa Sprague dawley, con peso promedio de 170 a 280g, fueron adquiridas de la universidad Cayetano Heredia de la ciudad de Lima. (ver anexo 03).

**Muestra Biológica:**

Estaba conformado por 24 *Rattus norvegicus* var. *albinus* hembras de 170 a 280g. fueron distribuidas de manera aleatoria en cuatro grupos con 6 ratas (grupo negativo, grupo positivo, grupo experimental I y grupo experimental II. Los animales fueron alojados en jaulas de crianza para su aclimatación por una semana previa al experimento, con libre acceso a agua ad libitum y comida balanceada, con 12 horas luz/oscuridad.

**Criterios de inclusión y exclusión**

- c) **Criterios de inclusión:** *Rattus norvegicus* var. *albinus* sanos, *Rattus norvegicus* var. *Albinus* hembras.
- d) **Criterios de exclusión:** *Rattus norvegicus* var. *Albinus* enfermas

#### 4.3 Definición y operacionalización de variables e indicadores:

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DISEÑO OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICION
<p><b>Independiente:</b> Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus Officinalis</i> (Romero)</p>	<p>Los extractos son preparados por métodos apropiados usan alcohol para extraer las sustancias, o las propiedades, de las plantas.</p>	<p>Es efectuado con hojas secas y molidas agregando cierta cantidad de alcohol se coloca en un recipiente a fuego para extraer sus metabolitos de las hojas. Siendo administrado según kg. /peso del animal.</p>	<p>Grupo negativo, solo comida.</p> <p>Grupo positivo, acrilamida 50mg/kg/pc</p> <p>Grupo experimental 01: 250mg/kg de <i>Rosmarinus officinalis</i>. + Acrilamida 50mg/kg/pc</p> <p>Grupo experimental 02: 500mg/kg de <i>Rosmarinus officinalis</i>. + Acrilamida 50mg/kg/pc</p>	<p>Variable cualitativa nominal</p>
<p><b>Dependiente:</b> Efecto hepatoprotector en <i>Rattus Norvegicus</i> (<i>Varietas Albinus</i>). Con Toxicidad inducida por acrilamida.</p>	<p>El efecto hepatoprotector está formado por sustancias muy variadas desde el punto de vista estructural con la única finalidad de estimular la regeneración celular a nivel del hígado.</p>	<p>El efecto hepatoprotector está relacionado la cuantificación de enzimas hepáticas según kit de enzimas transaminasas: GOT, GTP y fosfatasa alcalina en suero.</p>	<p>Cuantificación de transaminasas:</p> <p>GOT: UI/L, GPT: UI/L, y fosfatasa alcalina UI/L</p>	<p>Variable cuantitativa de razón</p>

#### **4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.**

##### **4.41. técnicas**

##### **Recolección e identificación de *Rosmarinus officinilis*.**

*Rosmarinus Officinalis* (Romero) fue recolectada de la ciudad de Huaraz, provincia Huaraz departamento Áncash, en los meses de agosto y Setiembre 2018. Se recolectó la planta entera (hojas, tallos, flores) (ver anexo 01).

Posteriormente se recolecto tres ramas seleccionas de la planta conteniendo hojas y flores para la identificación taxonómica en el Herbarium Truxillense (HUT) la muestra vegetal fue certificada por el Herbario de la Universidad Nacional de Trujillo y esta almacenada bajo el siguiente código 59546. (ver anexo 02).

##### **Obtención del extracto hidroalcohólico de *Rosmarinus Officinalis* (romero), según el método reportado por Wu et al**

Se recolectó 2 kg. de hojas seleccionada y frescas de *Rosmarinus officinalis*, estas fueron lavadas con agua corriente y con agua destilada posteriormente las hojas fueron secadas bajo sombra a temperatura ambiente sobre papel Kraft hasta sequedad por 10 días, posteriormente se realizó la molienda y su respectiva preparación del extracto.

Para la preparación del extracto hidroalcohólico se pesó 500g. de hojas de *Rosmarinus officinalis* molido se colocó en una olla con 3 litros de alcohol de 96 °c a una temperatura de 60°c por 2 horas para la extracción de sus metabolitos. Luego se filtró al vacío, con papel de filtro Whatman N.º 1 y el residuo nuevamente se colocó en una olla con 1 litro de alcohol de 96°c por 30 minutos, nuevamente se filtró, posteriormente se unió los filtrados, se agregó 50g carbón activado por 24h. Luego se filtra,

obteniendo un volumen de 325 ml. Agregando 542 ml de agua destilada. A continuación, el extracto hidroalcohólico se concentró en un rotavapor (Heidolph WB 2000) a presión reducida y temperatura controlada, no mayor a 45° C. finalmente se colocó en capsulas de porcelana y se llevó a secar a la estufa a 40° C. obteniendo 10g. de extracto seco de *Rosmarinus Officinalis*. Se colocó en un frasco ámbar procediendo a su rotulación y fue almacenadas a 6°C hasta su posterior utilización. (Ver anexo nº03).

A partir de este extracto seco se pesó 1.3g se disolvió con 7ml de agua destilada obteniendo el extracto hidroalcohólico para ser administras en volumen según las dosis de 250mg/kg pc y 500mg./kg pc para los grupos experimentales, se colocaron en frascos color ámbar y fueron almacenadas a 6°C hasta su posterior utilización. (ver anexo nº03)

### **Pesos y marcación de los animales de experimentación *Rattus novergicus var. albinus*.**

Para llevar a cabo esta investigación se empleó 24 *Rattus novergicus var. albinus*, hembras para identificarlos y agruparlos procedí a pesarlo a cada rata marcándo la cola con un plumón indeleble por número y anotar en el cuaderno de apuntes el número con sus respectivos pesos de cada rata y así tener un buen control al momento de calcular la dosis y administrar el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* a cada rata su dosis indicada de acuerdo al peso. (ver anexo nº04)

### **Dosificación del extracto hidroalcohólico de *Rosmarinus Officinalis***

Los animales fueron distribuidos en cuatro grupos donde al grupo experimental I se administró 250mg/kg/pc. de extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* y al grupo experimental II la dosis fue de 500mg/kg/pc de dicho extracto. (Ver anexo nº05)

### **Inducción de Hepatotoxicidad por Acrilamida**

La dosis usada de acrilamida fue de 50mg/kg pc/día para los grupos: control positivo, experimental 1 y experimental 2. Se diluyó 5g. de acrilamida en 1000ml de agua destilada, luego se colocó en un frasco ámbar y se agitó con una varilla de vidrio para su posterior uso. Todo el procedimiento se realizó en una cámara de flujo laminar proporcionada por la facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Trujillo.

### **Determinaciones Bioquímicas**

Al término de los tratamientos con una jeringa de 5cc se obtuvo por punción cardíaca la muestra de sangre de cada espécimen para llevar a centrifugación recolectándose el suero para las determinaciones bioquímicas siguientes: (Ver anexo nº06)

### **Transaminasas hepáticas (GOT Y GPT):**

Se utilizó como muestra biológica el suero obtenido por punción cardíaca, que fueron extraídos y extravasados a un tubo de centrifugación para evitar la hemólisis.

El método utilizado es el colorimétrico descrito para la determinación de Transaminasas 200 (Wiener Lab) <sup>(27)</sup>.

**PROCEDIMIENTO**

En dos tubos marcados B(blanco) y D (desconocido); colocar:

	B	D
<b>REACTIVO A (GOT O GPT)</b>	0,5ml.	0,5ml.
Colocar en baño de agua a 37°c. ±0,5°c unos minutos		
<b>SUERO</b>	----	100 UL
<b>AGUA DESTILADA</b>	100 UL	-----
Mezclar por agitación suave e incubar exactamente 30 minutos y agregar:		
<b>REACTIVO B</b>	0,5 ml.	0,5ml
Mezclar. Dejar 10 minutos a 37°c. Luego agregar:		
<b>REACTIVO C DILUIDO</b>	5 ml.	5 ml.
Mezclar por inversión y retirar del baño. Después de 2 minutos leer la absorvncia en fotocolorímetro con filtro verde (500-550nm.); en espectrofotómetro a 505nm o Hg 546, llevando el aparato a cero D.O.con agua destilada.		

**Fuente :** (Wiener Lab).

#### a. Fosfatasa alcalina

Llevar el reactivo a la temperatura que se realizará el ensayo (37°C).

Preparación del Reactivo de Trabajo: Mezclar 10 ml. de Reactivo 1 con 2 ml. de Reactivo 2. Para la determinación de los valores de fosfatasa alcalina se utilizó el método cinético optimizado según DGKC (Valtek )<sup>(28)</sup>.

Reactivo de trabajo	(ml.)	1.00
Volumen de muestra	(ml.)	0.02
Mezclar y transferir a la cubeta del espectrofotómetro. Incubar 60 segundos a la temperatura de reacción. Leer la absorbancia inicial (A1) a 405nm. Repetir la lectura a los 60 segundos, exactos.		

*Fuente:* DGKC (Valtek ®)

#### 4.5. Plan de análisis

##### Análisis De Datos

Fueron realizados recolectando los datos en una ficha de recolección de datos, para luego ser ingresado en un base en el software estadístico SPSS v 17.2 para lo cual se contó con la ayuda de un profesional estadístico, realizándose la prueba ANOVA para la comparación inter e intragrupos y la prueba TUKEY para la comparación antes y después.



#### 4.6. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño	Variables	Definición operacional	Indicadores y escala de medición	Plan de análisis
EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE <i>Rosmarinus officinalis</i> (ROMERO) EN <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> CON TOXICIDAD INDUCIDA POR ACRILAMIDA	¿tendrá efecto hepatoprotector el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> (ROMERO) en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>Albinus</i> con toxicidad inducida por acrilamida?	<p><b>Objetivo General:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Demostrar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> (romero) en <i>Rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> con toxicidad inducida por acrilamida.</li> </ul> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Evaluar el efecto hepatoprotector en dosis de 250mg/kg/pc y 500mg/kg/pc del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> (ROMERO) sobre los niveles de transaminasas GOT Y GPT en <i>Rattus norvegicus</i> Var. <i>albinus</i> con toxicidad inducida por acrilamida.</li> <li>➤ Determinar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> (ROMERO) sobre niveles de fosfatasa alcalina antes y después del tratamiento en <i>rattus norvegicus</i> var. <i>albinus</i> en hepatotoxicidad inducida por acrilamida.</li> </ul>	<p><b>Hipótesis afirmativa (Hi):</b> El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> (romero) tiene efecto hepatoprotector sobre la toxicidad inducida por acrilamida en <i>Rattus norvegicus</i> (<i>var. albinus</i>).</p> <p><b>Hipótesis Negativa (H0):</b> El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> (romero) no tiene efecto hepatoprotector sobre la toxicidad inducida por acrilamida en <i>Rattus norvegicus</i> (<i>var. albinus</i>).</p>	La presente es una investigación de tipo experimental, Con un nivel de investigación explicativo, longitudinal.	<p><b>Independiente:</b> Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus Officinalis</i> (Romero)</p> <p><b>Dependiente:</b> Efecto hepatoprotector en <i>Rattus Norvegicus</i> (<i>Variedad Albinus</i>). Con Toxicidad inducida por acrilamida.</p>	<p>Es efectuado con hojas secas y molidas agregando cierta cantidad de alcohol se coloca en un recipiente a fuego para extraer sus metabolitos de las hojas. Siendo administrado según kg. /peso del animal.</p> <p>El efecto hepatoprotector está relacionado la cuantificación de enzimas hepáticas según kit de enzimas transaminasas: GOT, GTP y fosfatasa alcalina en suero</p>	<p>Grupo negativo, solo comida.</p> <p>Grupo positivo, acrilamida 50mg/kg/pc Grupo</p> <p>Grupo experimental 01: 250mg/kg de <i>Rosmarinus officinalis</i>.</p> <p>Grupo experimental 02: 500mg/kg de <i>Rosmarinus officinalis</i></p> <p>Variable UI/L Cuantitativa de razón</p>	Prueba CHAPIRO WILKS para determinar la normalidad de los grupos de estudio, Pruebas paramétricas de ANOVA y TUKEY para el análisis de los Resultado

#### **4.7 Principios éticos**

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación, se consideró los principios éticos que rigen la actividad investigadora de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, los cuales consisten en <sup>(29)</sup>:

**Protección a los animales.** - El animal en toda investigación es el fin y no el medio, por ello necesitan cierto grado de protección, el cual se determinará de acuerdo al riesgo en que incurran y la probabilidad de que obtengan un beneficio <sup>(29)</sup>.

**Justicia.** - El investigador debe ejercer un juicio razonable, ponderable y tomar las precauciones necesarias para asegurarse de que sus sesgos, y las limitaciones de sus capacidades y conocimiento, no den lugar o toleren prácticas injustas. El investigador está también obligado a tratar equitativamente a quienes participan en los procesos, procedimientos y servicios asociados a la investigación <sup>(29)</sup>.

**Integridad científica.** - Alude al correcto procedimiento de la práctica de la ciencia, y connota honestidad, transparencia, justicia y responsabilidad. Por tanto, transmite las ideas de totalidad y consistencia morales <sup>(29)</sup>.

**Consentimiento informado y expreso.** - En toda investigación se debe contar con la manifestación de voluntad, informada, libre, inequívoca y específica; mediante la cual las personas como sujetos investigadores o titular de los datos consienten el uso de la información para los fines específicos establecidos en el proyecto <sup>(29)</sup>.

## V. RESULTADOS

### 5.1. RESULTADOS

**Tabla 1:** Efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) en dosis de 250mg/kg/pc y 500mg/kg/pc sobre los niveles de transaminasas GOT Y GPT en *Rattus norvegicus* Var. *albinus* con toxicidad inducida por acrilamida.

GRUPOS DE TRATAMIENTO	GOT BASAL UI/L	GOT FINAL UI/L	GPT BASAL UI/L	GPT FINAL UI/L	Significancia P
<b>NEGATIVO</b>	21.2±1.29	19.4±3.1	16.2±3.4	14.5±2.3	0.000*
<b>POSITIVO</b> (acrilamida 50mg/kg/pc)	165.75±2.9	173.4±2.5	82.8±1.8	84.8±5.4	
<b>EXPERIMENTAL 1</b> (acrilamida+250 mg. de extracto Rosmarinus officinalis)	151.7±4.2	101.7±5.7	79.1±7.1	42.2±1.3	
<b>EXPERIMENTAL 2</b> (acrilamida+500 mg. de extracto Rosmarinus officinalis)	131.8± 7.7	47.±4.5	55.8±4.8	32.2±6.7	

\* Prueba ANOVA (p<0.05)

- **Tabla 2:** Efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* (Romero) sobre niveles de fosfatasa alcalina antes y después del tratamiento en *Rattus norvegicus* var. albinus en hepatotoxicidad inducida por acrilamida.

<b>GRUPOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>FAL BASAL UI/L</b>	<b>FAL FINAL UI/L</b>	<b>Significancia P</b>
<b>NEGATIVO</b>	20.9±4.1	18.8±6.3	
<b>POSITIVO</b> (acrilamida 50mg/kg/pc)	88.9±10.4	104.1±6.0	0.000*
<b>EXPERIMENTAL 1</b> (acrilamida+250mg. de extracto Rosmarinus officinalis)	101.7±4.2	42.3±3.9	
<b>EXPERIMENTAL 2</b> (acrilamida+500mg. de extracto Rosmarinus officinalis)	89.8±4.1	34.1±5.7	

\* Prueba ANOVA (p<0.05)

## 5.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

La hepatomegalia es un signo común que antecede principalmente a la cirrosis hepática, causada por el alcoholismo, hepatitis B y fármacos, pero que también puede estar asociada algún tipo de leucemia, parásitos, tumores, anemias, además de otros trastornos metabólicos. La producción de radicales ocurre como un subproducto del metabolismo oxidativo celular y, en el hígado, este metabolismo aumenta con la ingestión de alimentos, tóxicos (medicamentos, alcohol) o cualquier otro agente externo capaz de provocar estrés oxidativo <sup>(30)</sup>.

Hay evidencia del extracto hidroalcohólico de las hojas de *R. officinalis* L. tienen un gran número de propiedades farmacológicas. que incluyen hepatoprotector, antibacteriano, antitrombótico, antiulcerogénico, diurético, antidiabético, antioxidante, anticonceptivo, antiinflamatorio, y actividades antidepresivas. Los extractos también son efectivos en el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Las propiedades de los extractos de *Rosmarinus officinalis* L. son: estrechamente relacionados con sus compuestos fenólicos, especialmente los más constituyentes abundantes, ácidos carnósicos y rosmarínicos, que también son conocidos por varias propiedades biológicas <sup>(31)</sup>.

En el presente trabajo de investigación se demostró el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* (romero) en *Rattus norvegicus* var. *albinus* con toxicidad inducida por acrilamida, mediante la valoración de los niveles séricos de transaminasas (GOT y GPT) y fosfatasa alcalina sérica.

En la tabla 01, mediante la prueba de Shapiro Wilk y Anova , se comparó los grupos experimentales y el grupo control positivo y control negativo, donde se aprecia que, si

existe una diferencia estadísticamente significativa, demostrando que el extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* frente a un inductor de daño hepático como la acrilamida, disminuye los niveles de transaminasa sérica glutámico oxacélico (GOT), glutámico pirúvico (GPT) y fosfatasa alcalina sérica (ALP) debido a su contenido de muchos polifenoles con ácido carnósico y ácido rosmarínico que se encuentran en las concentraciones más altas.

En el grupo control positivo se observa la elevación de transaminasas séricas (GOT y GPT) esto se debe a la inducción a hepatotoxicidad con acrilamida su metabolismo se basa en dos mecanismos principales: oxidación mediante la acción del citocromo P450 que da lugar al metabolito glicidamida y conjugación con glutatión, catalizada por glutatión-S-transferasa (GST) con posterior excreción como ácido mercaptúrico en orina. El metabolito de la acrilamida, la glicidamida, es un epóxido que puede ser más crítico para las propiedades carcinogénicas y genotóxicas que el compuesto madre <sup>(32)</sup>. A los grupos experimentales se administró diferentes dosis de extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis*: 250mg / kg pc y 500mg / kg pc las medidas obtenidas fueron inicial y final de transaminasas hepáticas GOT y GPT que son indicadores de daño hepático, tenemos los promedios en UI/L.

La administración de acrilamida manifestó elevaciones de las enzimas transaminasas séricas (GOT Y GPT), el tratamiento a diferentes dosis de extracto hidroalcohólico de hojas de *Rosmarinus officinalis* revirtió los cambios significativamente demostrando una significancia ( $p < 0.05$ ). En los resultados se muestran los valores basales del grupo experimental I a dosis de 250mg/ kg pc, GOT basal:  $101.7 \pm 4.2$  y GOT final:  $42.3 \pm 3.9$  y GPT basal :  $79.1 \pm 7.1$  ; GPT final :  $42.2 \pm 1.3$ , en el grupo experimental II a dosis de 500mg/kg pc de extracto hidroalcohólico de *Rosmarinus officinalis* se observa GOT

basal :  $131.8 \pm 7.7$  y GOT final :  $47. \pm 4.5$  ; GPT basal :  $55.8 \pm 4.8$  y GPT final :  $32.2 \pm 6.7$  evidenciando con mayor facilidad el efecto hepatoprotector y disminución enzimática. Se ha observado que la actividad antioxidante de los extractos de romero se debe particularmente a los ácidos cafeico y rosmarínico, estos últimos poseen una doble función: como antioxidante y estimulante de la producción de prostaglandina E2 e inhibidor de la producción de leucotrienos B4 en leucocitos polimorfonucleares en el humano<sup>(33)</sup>.

En la tabla 02, se observa las lecturas de fosfatasa alcalina utilizada como segundo marcador de lesión lesión hepática. Se considera que la fosfatasa alcalina, en el hígado, es una enzima integral de la superficie exterior de la membrana del canalículo biliar, mientras que la lesión hepatocelular siempre aumenta la actividad sérica de las aminotransferasas, ya que es típico observar incrementos importantes en cuanto a la actividad sérica de fosfatasa alcalina en pacientes con síndromes colestáticos<sup>(34)</sup>.

En los resultados los valores de fosfatasa alcalina (ALP) sérica están elevadas para el grupo control positivo (ALP basal :  $88.9 \pm 10.4$  y ALP final :  $104.1 \pm 6.0$ ) post administración de acrilamida. Los niveles muy altos de FA pueden ser causados por problemas en el hígado, como la hepatitis, la obstrucción de los conductos biliares (ictericia obstructiva), los cálculos biliares, la cirrosis, el cáncer de hígado o el cáncer que se ha diseminado (metástasis) al hígado desde otra parte del cuerpo

Los grupos experimentales I sus valores ALP basal:  $101.7 \pm 4.2$  y ALP final:  $42.3 \pm 3.9$ ; el grupo experimental II ALP basal:  $89.8 \pm 4.1$  y ALP final:  $34.1 \pm 5.7$ . Observando una disminución estadísticamente significativa de fosfatasa alcalina en ambos grupos. Esto se debe a la actividad antioxidante que posee el extracto de hojas de *Rosmarinus officinalis* principalmente a la presencia de los ácidos carnósico y rosmarínico<sup>(35)</sup>.

Este trabajo de investigación se realizó con el propósito de descubrir propiedades curativas de la planta natural de *Rosmarinus officinalis* como hepatoprotector del hígado sabiendo que este órgano cumple diversas funciones metabólicas.



## VI. CONCLUSIONES Y ASPECTOS COMPLEMENTARIOS

### Conclusiones:

- El extracto de *rosmarinus officinalis*, a dosis de 250mg/kg/pc y 500mg/kg/pc tiene efecto hepatoprotector, siendo la dosis de 500mg/Kg la mayor protección hepática según los marcadores hepáticos de TGO y TGP.
- Los niveles de fosfatasa alcalina según los resultados obtenidos en los grupos experimentales a dosis de 250mg/kg/pc y 500mg/kg/pc demostraron que el extracto de *rosmarinus officinalis* tiene efecto hepatoprotector.

### Recomendaciones:

- Se recomienda seguir con el estudio del efecto hepatoprotector a nivel microscópico con cortes histopatológicos para poder observar si es que existe protección hepática a niveles más profundos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leloc h J, lista de plantas medicinales comunes en la subregión andina propuestas para su integración en los sistemas de salud. 1° ed. Perú organismo andino de salud-convenio Hipólito Unanue; 2014. [citado el 10 de febrero del 2019]. Disponible en:<https://www.orasconhu.org/sites/default/files/LIBRO%20PLANTAS%20COMUNES.pdf>
2. Bermúdez D, Escobar R, Boffill M, Betancourt E, Igualada I, Alonso B. Evaluación del potencial hepatoprotector de la menta piperita L. previo a la inducción a la hepatotoxicidad con acetaminofén. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.2014;[citado el 25 de noviembre del 2017] 13(6):545\_556. Disponible en: <https://www.redalyc.org/html/856/85632545005/>.
3. Canelo Saldaña P, Mendoza Gardini Y. Efecto hepatoprotector del extracto acuoso liofilizado de *Cúrcuma longa* L. en daño hepático agudo inducido por tetracloruro de carbono en ratas albinas”. [Tesis]. Perú: Universidad nacional de la amazonia peruana. 2017. [citado el 10 de febrero del 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/4879>
4. De la cruz G, Jaico M. “Efecto del decocto de *Baccharis genistelloides* “carqueja” sobre hepatotoxicidad en *Rattus norvergicus* var. *albinus*”. [Tesis]. Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica Perú , 2018 [citado 12 de febrero, 2019].

Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10692/De%20la%20Cruz%20Aguilar%20Gloria%20Malena.pdf?sequence=1&isAllowed>

5. Florián C, Revisión Epidemiológica Del Virus De La Hepatitis C En El Perú. [revista online] 2018 [citado 12 febrero 2019];1(1):30-4.Disponible en : <https://revistas.ual.edu.pe/index.php/revistaual/article/download/14/18>
  
6. De la Cruz J, Principales Factores De Riesgo Asociados A Cirrosis Hepática en el Servicio De Gastroenterología Del Hospital Militar Central Entre 2012 al 2014 [Tesis]. Universidad Ricardo Palma .2106. [citado 13 febrero 2019].Disponible en :[http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/506/Durand\\_f.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/506/Durand_f.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  
7. García N. Índice Child Pugh + Lactato Como Predictor De Muerte En Pacientes Con Cirrosis Hepática [Tesis]. Universidad privada Antenor Orrego 2018. [citado 13 febrero 2019].Disponible en`en`:[http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/3964/1/RE\\_MED.HUMA\\_NICOLE.GARCIA\\_INDICE.CHILD.PUGH\\_DATOS.PDF](http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/3964/1/RE_MED.HUMA_NICOLE.GARCIA_INDICE.CHILD.PUGH_DATOS.PDF)
  
8. García A, Alfaro M. Acrilamida en alimentos para consumo humano. [revista online] 2007.[citado 12 febrero 2019];61(6). 384 388. 2007. Disponible en:`[http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm\\_`2007/sm076g.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm_`2007/sm076g.pdf)

9. Herrera S. Efecto Hepatoprotector Del Extracto Hidroalcohólico Del Fruto *Selenicereus Megalanthus* “Pitaya” En Ratas Con Inducción A Hepatotoxicidad Agudo. [Tesis]. Universidad Inca Garcilaso De La Vega. 2018. [citado 13 febrero 2019]. Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2893/TESIS%20HERRERA%20VENTOCILLA%20SANDRA.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
  
10. Castro Y. Eficacia Antibacteriana De Los Aceites Esenciales de *Mentha piperita* “menta” Y *Rosmarinus officinalis* “romero”, SOBRE *Staphylococcus aureus*, estudio in vitro. [Tesis]. Universidad César Vallejo; 2016. [citado 14 febrero 2019]. Disponible en: [http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/553/castro\\_ny.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/553/castro_ny.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  
11. Briones J. Diseño y funcionalidad en sistemas in vivo de nano cápsulas líquidas de aceite de romero (*Rosmarinus officinalis* L.). [Tesis]. Veracruz : Universidad Veracruzana; 2017. [citado 15 febrero 2019]. Disponible en : <https://www.uv.mx/mca/files/2018/01/I-en-A.-Jesus-Alberto-Briones-Concha.pdf>
  
12. López M. El romero. Planta aromática con efectos antioxidantes [vía internet]. 2008 Jul. [citado 15 febrero 2018]. 27(7):11-92. disponible en : <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-romero-planta-aromatica-con-13124840>

- 13.** Daoud A, Morra M, Mohamed D .Hepatoprotective Effect of aqueous Rosemary extract on amoxicillin induced hepatocytotoxicity in Syrian Hamste, [vía internet].2017 [citado 15 febrero 2019].39,(3).Disponible en:<http://journal.tishreen.edu.sy/index.php/bioscnc/article/view/3902>
- 14.** Amina E, Essawy M, Wahab A Dual protective effect of ginger and rosemary extracts against CCl<sub>4</sub>,induced hepatotoxicity in rats[vía internet].2017 [citado 15 febrero 2019].39,(3).Disponible en:<https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-018-2129-5>
- 15.** Abu M ; Mahmud H; Tabassum, N ; Sikder B ; Ulla, A ; Subhan,N ; Hemayet M ; Ashraful A. La suplementación de hojas de romero (*Rosmarinus officinalis*) en polvo atenúa el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis en ratas tratadas con tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>).[Citado 15 de febrero, 2019].Disponible en:<https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/cnf/2016/00000012/00000004/art00010>
- 16.** Vargas N. “Efecto hepatoprotector y antioxidante del extracto y los principios activos de *Geranium Shiedeanum*”. [Tesis]. San Agustín Tlaxiaca Hgo: Universidad Autónoma Del Estado De Hidalgo; 2012. [citado 14 febrero 2019].Disponible en : <https://docplayer.es/15861914-Instituto-de-ciencias-de-la-salud-efecto-hepatoprotector-y-antioxidante-del-extracto-y-los-principios-activos-de-geranium-shiedeanum.html>

- 17.** Fajardo M, Gavilanez R, Sarmiento J. "Prevalencia De Lesiones Focales Hepáticas Diagnosticadas Por Tomografía, En Pacientes Del Departamento De Imagenología, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca. Enero – Diciembre 2013[Tesis]. Universidad De Cuenca Facultad De Ciencias Médicas 2015[Citado 17 Febrero 2019]. Disponible en <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/22530/1/Tesis.pdf..pdf?fbclid=IwAR2WG7Bno1J02RFZFKDBLfW6AaAmjBP59cXoLudi7Eg6MTXnHX7XjU5Xe8o>.
- 18.** Romero R. Alteraciones Del Perfil Hepático En Pacientes Alcohólicos, Que Se Encuentran En Atención En El Centro De Rehabilitación De La Comunidad Terapéutica “Posada Solidaria” De La Ciudad De Loja Y Su Relación Con La Probabilidad De Presentación De Hepatopatías. [Tesis]. Universidad Nacional de Loja. 2014 [Citado 10 Febrero 2019]. Disponible en: [http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/12238/1/INFORME%20FINAL.pdf?fbclid=IwAR1SK8jjCdecvVez3mXqFcorj0ARDisvRyhzGb7iAX9cA5rnvoVIrm\\_cCd8](http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/12238/1/INFORME%20FINAL.pdf?fbclid=IwAR1SK8jjCdecvVez3mXqFcorj0ARDisvRyhzGb7iAX9cA5rnvoVIrm_cCd8).
- 19.** López A, Noriega V. “Determinación del Perfil Hepático y su Relación con la Hepatotoxicidad en Pacientes con Terapia Anticonvulsivante que asisten al Hospital General Docente Ambato” [Tesis]. Universidad Técnica De Ambato, 2016.[Citado 20 febrero 2019]. Disponible en: [http://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/24273/2/1%c3%b3pez%20navarrete%20%c3%81ngel%20olberto.pdf?fbclid=iwar2rh\\_nmjrziolr5lswxsyadkhsqpohkszhd4zr4g8gmsrsbjf15sdsg50](http://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/24273/2/1%c3%b3pez%20navarrete%20%c3%81ngel%20olberto.pdf?fbclid=iwar2rh_nmjrziolr5lswxsyadkhsqpohkszhd4zr4g8gmsrsbjf15sdsg50)

20. Muñoz C. “Mitigación de la Formación de Acrilamida en Hojuelas de Papas Mediante el Uso de Fritura al vacío”. [Tesis].Universidad de Chile,2015 . [Citado 20 de febrero del 2018].Disponible en:<http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/134944/Mitigacion-de-la-formacion-de-acrilamida-en-hojuelas-de-papas-mediante-el-uso-de-fritura.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. Hernández L. “Implementación de una Metodología Analítica para la Cuantificación de Acrilamida en Papas Chips por Hplc ms/ms.[Tesis].Universidad de Chile.[Citado 20 febrero 2019].Disponible en:[http://repositorio.uchile.cl/tesis/uchile/2007/hernandez\\_l/sources/hernandez\\_l.pdf?fbclid=iwar0whlxwnufucwyetleh3tdr2zthju9oc06et3f8ktror0nnc9vf70sku](http://repositorio.uchile.cl/tesis/uchile/2007/hernandez_l/sources/hernandez_l.pdf?fbclid=iwar0whlxwnufucwyetleh3tdr2zthju9oc06et3f8ktror0nnc9vf70sku)
22. Morales G. Efecto de Antioxidantes Naturales sobre la Formación de Acrilamida en Papas Fritas. [Acceso a internet].[Citado 20 de febrero 2019], Disponible en:[https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/46791/moralesolangema.pdf;jsessionid=d2aa3cfc350c94321af1aceb750da9bb?sequence=2&fbclid=iwar3hxi9nmdywen1\\_lnnla0j9cbbgh05uklrdsx\\_-3ewafz2qvsunhytacqm](https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/46791/moralesolangema.pdf;jsessionid=d2aa3cfc350c94321af1aceb750da9bb?sequence=2&fbclid=iwar3hxi9nmdywen1_lnnla0j9cbbgh05uklrdsx_-3ewafz2qvsunhytacqm)
23. Maurtua L, Zuñiga n. Efecto Estimulante del Crecimiento de Pelo de la Loción Capilar a Base de Extracto alcohólico de las Hojas de Rosmarinus Officinalis (Romero), urtica urens (Ortiga) y Equisetum Arvense (Cola de Caballo) en Conejos.[Acceso a internet].[Citado 20 febrero 2019], Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2179/tesis%20de%20maurtua%20rocazu%20c3%bliga%20trucios.pdf?sequence=3&fbclid=iwar1mni-b-szgx3-5rledhtvlamg0irufr-iolie5ija8nfddmjzsgyt8rtsy>

24. Granados Colocho J, Sobenes Romero P. "Efecto Hepatoprotector De Ácido Etilendiaminotetracético y Selenato De Sodio En Un Modelo De Daño Hepático Crónico En Ratonés" [Para optar al título de: Doctor en Medicina]. Bolivia. Universidad Dr. José Matías Delgado; 2010
25. Pomagualli F. Actividad Antimicrobiana del Extracto Alcohólico y Aceite Esencial de Rosmarinus Officinalis "Romero" Frente a la Cepa Pseudomona Aeruginosa. [Acceso a internet] Citado 20 febrero del 2019. Disponible en: <http://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/8799/1/piuamfch0312018.pdf?fbclid=iwar1d5rvudouyuzkjoyxu1f8sqq9e-9ijueenmy6hf2-atxszbmx8dtr8zw>
26. Lema M. "Control De Calidad De Comprimidos Elaborados Con Extractos De Alcachofa (Cynara scolymus) y ROMERO (Rosmarinus officinalis) Para Neo-Fármaco" [Tesis]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica De Chimborazo; 2013. [Citado 20 febrero 2019]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/84/browse?type=author&order=ASC&rpp=15&value=Lema+Cepeda%2C+Mar%C3%ADa+Beatriz>
27. Wiener Laboratorios S.A.I.C. Transaminasas 200. Argentina. [Citado 10 de febrero, 2019]. Disponible en: [http://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/transaminasas200\\_sp.pdf](http://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/transaminasas200_sp.pdf)



- 28.** Valtek S.A. Fosfatasa Alcalina\_LS(DGKS). Chile.[Citado 10 de febrero, 2019].  
disponible en:<http://andinamedica.com.pe/wp-content/uploads/2016/08/VTK-fosfatasa-alcalina-ls.pdf>
- 29.** Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. Código de Ética para La Investigación. Versión 001. Aprobado por acuerdo del Consejo Universitario con Resolución N° 0108-2016-CU-Uladech Católica, de fecha 25 de enero de 2016. [Citado 29 de noviembre del 2018]. Disponible en:<https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2016/codigodeeticaparalainvestigacionv001.pdf>
- 30.** Huamán O, Sandoval M, Bejar 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.* [online].2013,[Citado 29 de noviembre del 2018];74,(4),279283].  
Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832013000400003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400003)
- 31.** Moore J, Yousef M ,Tsiani E. Efectos anticancerígenos del extracto de romero (*Rosmarinus officinalis* L.) y polifenoles del extracto de romero. [Citado 29 de noviembre del 2018];8 (11), 731.Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/11/731/htm>.

32. Moreno I, Rubio C, Gutiérrez A, Cameán A, Hardisson A, . La acrilamida, contaminante químico de procesado: Revista de Toxicología [Internet]. [Citado 29 de noviembre del 2018].2007;24(1):1-9. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91924101>
33. Ávila R, Navarro A, Vera O, Dávila R, Melgoza N, Meza R. Romero (*Rosmarinus officinalis* L.): una revisión de sus usos no culinarios. [Internet]. Ciencia y Mar 2011, [citado el 02 de junio del 2017]; (43): 23-36. disponible en: <http://www.umar.mx/revistas/43/0430103.pdf>
34. Carrera D, Riera S. Determinación de Fosfatasa Alcalina Como Diagnóstico Presuntivo En La Osteomalacia, Pacientes De 30-50 Años Recinto Potosí Parroquia Ricaurte Cantón Urdaneta Primer Semestre 2015. [Tesis]. Universidad Técnica De Babahoyo .[Citado 20 febrero 2019].Disponible en:<http://dspace.utb.edu.ec/bitstream/49000/1543/1/T-UTB-FCS-LAB-000053.pdf>
35. Rodríguez E, Árias A, Vázquez E, Martínez J, Stashenko E. Rendimiento y Capacidad Antioxidante De Extractos De *Rosmarinus Officinalis*, *Salvia Officinalis* y *Psidium Guajava* Obtenidos Con Co2 Supercrítico[vía internet].2012 [citado 21 febrero 2019].Disponible en:[https://www.researchgate.net/publication/262504641\\_rendimiento\\_y\\_capacidad\\_antioxidante\\_de\\_extractos\\_de\\_rosmarinus\\_officinalis\\_salvia\\_officinalis\\_y\\_psidium\\_guajava\\_obtenidos\\_con\\_co2\\_supercritico](https://www.researchgate.net/publication/262504641_rendimiento_y_capacidad_antioxidante_de_extractos_de_rosmarinus_officinalis_salvia_officinalis_y_psidium_guajava_obtenidos_con_co2_supercritico)

## ANEXOS.

Anexo N.º 01: Recolección de planta *Rosmarinus officinalis* (ROMERO)



Anexo N.º 02 Certificación De La Planta Rosmarinus Officinalis (ROMERO)



Código De Certificación De La Planta







## Anexo N°03 : PREPARACIÓN DEL EXTRACTO

Pesando Las Hojas De Rosmarinus Oficinalis



Moliendo Las Hojas De Romero



## Pesando Las Hojas Molidas De Rosmarinus Officinalis (Romero)



Agregando alcohol de 96°c para su respectiva extracción de metabolitos de la planta

Obtención de filtrados de hojas de Rosmarinus officinalis





Envasado del extracto de *Rosmarinus officinalis*





**Anexo N° 04 : Recibiendo Los Animales De Experimentacion En El Bioterio De La Universidad Cayetano Heredia – Lima**



Animales De Experimentación



Certificación De Animales De Experimentación: (Cepa Albina Sprague Dawley, Hembras Adultas Aproxim. 3.5 Meses)



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
Bioterio - Vicerrectorado de Investigación

### CERTIFICADO

San Martin de Porres, 06 de noviembre de 2017

Mediante la presente se certifica que las 16 ratas de la cepa albina Sprague Dawley hembras, adultas, de aproximadamente 3.5 meses, adquiridas el 06 de noviembre de 2017 por la Sra. Deisy Milagros Timote Tafur, están en perfecto estado sanitario y fisiológico, para ser utilizada en cualquier protocolo Biomédico.

Atentamente,



Dr. CHRISTIAN PITOT ALVAREZ  
Jefe de Bioterio  
LID - UPCH  
C.M.N 2005

Av. Honorio Delgado 430, Lima 31. Apartado postal 4314, Lima 100  
Teléfono: (511) 319-0000 anexo: 2710  
E-mail: Christian.pitot@upch.pe



Administrando el extracto de *Rosmarinus officinalis* a los animales de experimentación



Anexo N° 06 : Preparando El Anestesico Xylacina Y Ketamina





Realizando la punción cardiaca



**Valores Post Aclimatación de transaminasas GOT y GPT de los cuatro grupos de experimentación.**

<b>GRUPOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>Transaminasa glutámico oxalacética BASAL</b>	<b>Transaminasa glutámico pirúvica BASAL</b>
<b>NEGATIVO</b>	<b>UI/L</b>	<b>UI/L</b>
<b>Rata 1</b>	14	<b>15</b>
<b>Rata 2</b>	14.5	<b>10</b>
<b>Rata 3</b>	15.7	<b>10</b>
<b>Rata 4</b>	18	<b>14.5</b>
<b>Rata 5</b>	19.2	<b>11</b>
<b>Rata 6</b>	17.5	<b>14</b>
<b>PROMEDIO</b>	16.5	<b>12.4</b>
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>2.1</b>	<b>2.3</b>

<b>GRUPOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>Transaminasa glutámico oxalacética BASAL</b>	<b>Transaminasa glutámico pirúvica BASAL</b>
<b>POSITIVO</b>	<b>UI/L</b>	<b>UI/L</b>
<b>Rata 1</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
<b>Rata 2</b>	<b>16</b>	<b>14</b>
<b>Rata 3</b>	<b>13</b>	<b>10</b>
<b>Rata 4</b>	<b>14</b>	<b>13</b>
<b>Rata 5</b>	<b>16</b>	<b>13</b>
<b>Rata 6</b>	<b>13</b>	<b>10</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>14.0</b>	<b>12.5</b>
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>1.4</b>	<b>2.1</b>

<b>GRUPOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>Transaminasa glutámico oxalacética BASAL</b>	<b>Transaminasa glutámico pirúvica BASAL</b>
<b>EXP01</b>	<b>UI/L</b>	<b>UI/L</b>
<b>Rata 1</b>	<b>15</b>	<b>11</b>
<b>Rata 2</b>	<b>14</b>	<b>17</b>
<b>Rata 3</b>	<b>17</b>	<b>12</b>
<b>Rata 4</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
<b>Rata 5</b>	<b>16</b>	<b>13</b>
<b>Rata 6</b>	<b>13</b>	<b>10</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>14.0</b>	<b>13.0</b>
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>1.5</b>	<b>2.6</b>

<b>GRUPOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>Transaminasa glutámico oxalacética BASAL</b>	<b>Transaminasa glutámico pirúvica BASAL</b>
	<b>UI/L</b>	<b>UI/L</b>
<b>EXP02</b>		
<b>Rata 1</b>	13	<b>14</b>
<b>Rata 2</b>	14	<b>13</b>
<b>Rata 3</b>	12	<b>14</b>
<b>Rata 4</b>	14	<b>15</b>
<b>Rata 5</b>	15	<b>13</b>
<b>Rata 6</b>	11	<b>11</b>
	14.0	<b>13.3</b>
<b>PROMEDIO</b>		
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>1.5</b>	<b>1.4</b>

**Valores Post Aclimatación de Fosfatasa alcalina de los cuatro grupos de experimentación.**

<b>FOSFATASA BASAL POST ACLIMATACIÓN UI/L</b>				
<b>GRUPOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>CONTROL NEGATIVO</b>	<b>CONTROL POSITIVO</b>	<b>EXPERIMENTAL 1</b>	<b>EXPERIMENTAL 2</b>
RATA 1	17	20.3	18.2	19.4
RATA 2	18.2	18.4	17.24	17.9
RATA 3	20.4	17	19.4	18.27
RATA 4	16.9	19.7	20	18
RATA 5	18	16.1	18.42	20.3
RATA 6	20.5	20.1	19.1	19.4
PROMEDIO	18.5	18.6	18.72666667	18.87833333
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>1.59749804</b>	<b>1.74355957</b>	<b>0.979360335</b>	<b>0.965824346</b>
	<b>4</b>	<b>7</b>		

## PRUEBA DE CHAPIRO – WILKS PARA DETERMINAR LA NORMALIDAD DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

### Pruebas de normalidad

GRUPOS		Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
GOT	INICIAL-CN	.886	6	.295
	INICIAL - CP	.950	6	.737
	INICIAL-EXP01	.861	6	.191
	INICIAL-EXP02	.932	6	.595
	FINAL-CN	.937	6	.634
	FINAL-CP	.965	6	.857
	FINAL - EXP 01	.910	6	.433
	FINAL - EXP02	.865	6	.207
GPT	INICIAL-CN	.873	6	.238
	INICIAL - CP	.793	6	.510
	INICIAL-EXP01	.736	6	.150
	INICIAL-EXP02	.917	6	.482
	FINAL-CN	.989	6	.987
	FINAL-CP	.807	6	.068
	FINAL - EXP 01	.674	6	.083
	FINAL - EXP02	.841	6	.132

\* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a Corrección de la significación de Lilliefors

**FUENTE: SPSS 22.0 SOBRE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA INVESTIGACIÓN**



## DATOS VÁLIDOS SEGÚN CRITERIO DE NORMALIDAD

### Resumen del procesamiento de los casos

GRUPOS	Casos						
	Válidos		Perdidos		Total		
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje	
GOT	INICIAL-CN	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	INICIAL - CP	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	INICIAL-EXP01	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	INICIAL-EXP02	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	FINAL-CN	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	FINAL-CP	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	FINAL - EXP 01	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	FINAL - EXP02	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
GPT	INICIAL-CN	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	INICIAL - CP	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	INICIAL-EXP01	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	INICIAL-EXP02	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	FINAL-CN	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	FINAL-CP	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	FINAL - EXP 01	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	FINAL - EXP02	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%

FUENTE: SPSS 22.0 SOBRE LOS DATOS OBTENIDOS EN LA INVESTIGACIÓN

## PRUEBA ANOVA UNIFACTORIAL PARA ENCONTRAR LA SIGNIFICANCIA DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

### ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
GOT	Inter-grupos	110573.638	7	15796.234	155.293	.000
	Intra-grupos	4068.744	40	101.719		
	Total	114642.381	47			
GPT	Inter-grupos	40692.587	7	5813.227	115.663	.000
	Intra-grupos	2010.400	40	50.260		
	Total	42702.987	47			

**PRUEBA DE COMPARACIONES MULTIPLES DE TUKEY PARA LOS**

**GRUPOS ANTES Y DESPUÉS**

Variable dependiente	(I) GRUPOS	(J) GRUPOS	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig. Límite inferior
			Límite inferior	Límite superior	
GOT	INICIAL-CN	FINAL-CN	-24.83333(*)	5.82290	.003
		FINAL-CP	-150.49998(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP 01	-121.55555(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP02	-66.99998(*)	5.82290	.000
	INICIAL - CP	FINAL-CN	71.88888(*)	5.82290	.000
		FINAL-CP	-53.77777(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP 01	-24.83333(*)	5.82290	.003
		FINAL - EXP02	29.72223(*)	5.82290	.000
	INICIAL-EXP01	FINAL-CN	44.22222(*)	5.82290	.000
		FINAL-CP	-81.44443(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP 01	-52.50000(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP02	2.05557	5.82290	1.000
	INICIAL-EXP02	FINAL-CN	4.83335	5.82290	.990
		FINAL-CP	-120.83330(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP 01	-91.88887(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP02	-37.33330(*)	5.82290	.000
	FINAL-CN	FINAL-CP	-125.66665(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP 01	-96.72222(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP02	-42.16665(*)	5.82290	.000
	FINAL-CP	FINAL-CN	125.66665(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP 01	28.94443(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP02	83.50000(*)	5.82290	.000
	FINAL - EXP 01	FINAL-CN	96.72222(*)	5.82290	.000
		FINAL-CP	-28.94443(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP02	54.55557(*)	5.82290	.000
	FINAL - EXP02	FINAL-CN	42.16665(*)	5.82290	.000
		FINAL-CP	-83.50000(*)	5.82290	.000
		FINAL - EXP 01	-54.55557(*)	5.82290	.000
GPT	INICIAL-CN	FINAL-CN	-19.00000(*)	4.09308	.001
		FINAL-CP	-90.03333(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP 01	-72.70000(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP02	-38.20000(*)	4.09308	.000
	INICIAL - CP	FINAL-CN	29.63333(*)	4.09308	.000
		FINAL-CP	-41.40000(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP 01	-24.06667(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP02	10.43333	4.09308	.205
	INICIAL-EXP01	FINAL-CN	22.00000(*)	4.09308	.000
		FINAL-CP	-49.03333(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP 01	-31.70000(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP02	2.80000	4.09308	.997
	INICIAL-EXP02	FINAL-CN	-12.03333	4.09308	.091
		FINAL-CP	-83.06667(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP 01	-65.73333(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP02	-31.23333(*)	4.09308	.000
	FINAL-CN	FINAL-CP	-71.03333(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP 01	-53.70000(*)	4.09308	.000
		FINAL - EXP02	-19.20000(*)	4.09308	.001

FINAL-CP	FINAL-CN	71.03333(*)	4.09308	.000
	FINAL - EXP 01	17.33333(*)	4.09308	.003
	FINAL - EXP02	51.83333(*)	4.09308	.000
FINAL - EXP 01	FINAL-CN	53.70000(*)	4.09308	.000
	FINAL-CP	-17.33333(*)	4.09308	.003
	FINAL - EXP02	34.50000(*)	4.09308	.000
FINAL - EXP02	FINAL-CN	19.20000(*)	4.09308	.001
	FINAL-CP	-51.83333(*)	4.09308	.000
	FINAL - EXP 01	-34.50000(*)	4.09308	.000

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.