

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ESCUELA DE POST GRADO

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



“Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a dosis subaguda sobre la bioquímica sanguínea en *Rattus norvegicus* de la variedad ways. Tacna - 2006”

**Tesis Presentada por el Magister :
ORTIZ FAUCHEUX, Ricardo Ernesto.
Para optar el Grado Académico de
Doctor en Ciencias de la Salud.**

Arequipa-Perú

2009

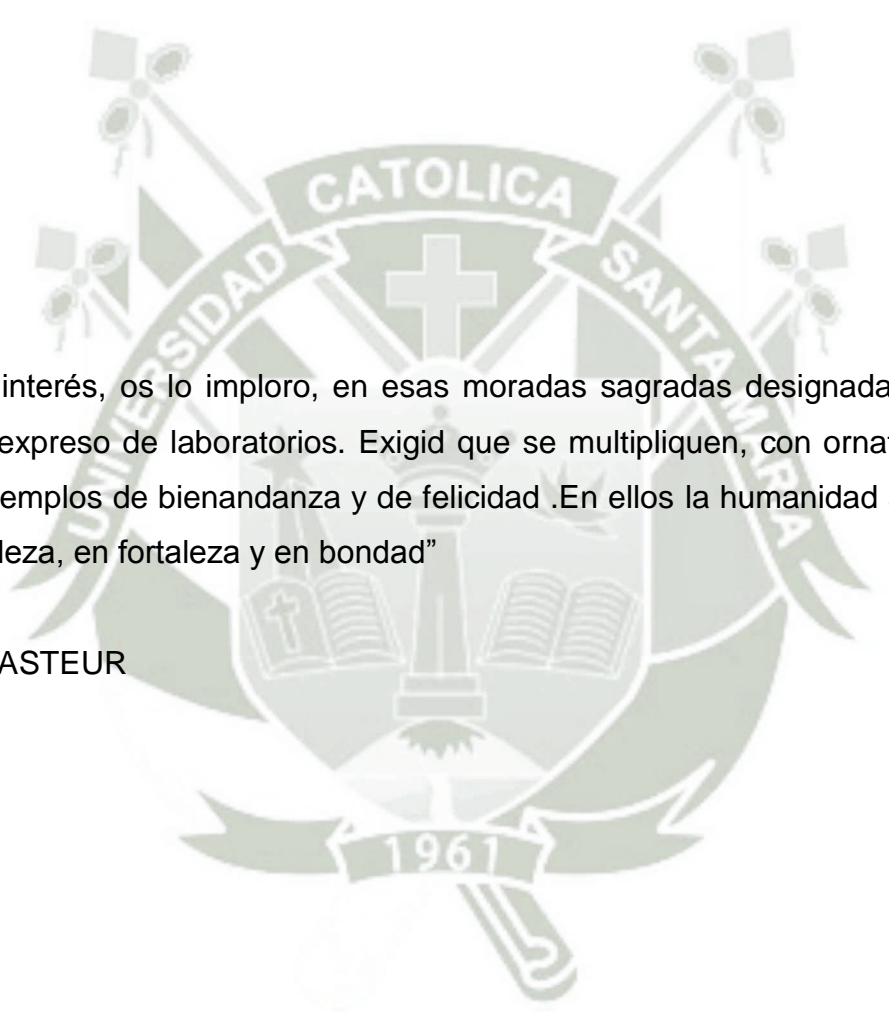


A mis queridos padres y padrinos

Ricardo, Ruth, Vittorio y Ernestina

Con cariño a mi esposa e hijos

Silvia María , Ximena, Ricardo y Carolina



“Tomad interés, os lo imploro, en esas moradas sagradas designadas con el termino expreso de laboratorios. Exigid que se multipliquen, con ornato; éstos son los templos de bienandanza y de felicidad .En ellos la humanidad aumenta en grandeza, en fortaleza y en bondad”

LUIS PASTEUR

ÍNDICE

Dedicatoria	I
Epígrafe	II
Índice	III
Resumen	IV
Abstract	V
Capítulo I Introducción y Fundamentos	1
Capítulo II Material y Métodos	20
Capítulo III Resultados	
Estadística Inferencial	26
3.1 Modelo matemático	27
3.2.a. Contrastes de tres niveles de medición	29
3.2.b Contrastes de dos niveles de medición	47
Capítulo IV Discusión	66
Conclusiones	76
Recomendaciones y propuestas	77
Bibliografía	
Anexos :	
1 Proyecto de tesis	
2 Modelo factorial de tres niveles de medición	
3 Modelo Factorial de dos niveles de medición	

RESUMEN

Se diseñó un estudio para probar la hipótesis que la administración en forma prolongada del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa), a la cual la creencia popular le atribuye propiedades terapéuticas, produce modificaciones negativas en los parámetros bioquímicos sanguíneos de *Rattus norvegicus* de la variedad ways.

OBJETIVO: Fue establecer el efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a dosis subaguda sobre la bioquímica sanguínea

DISEÑO: Experimental (prospectivo, longitudinal, de intervención, comparativo-explicativo)

MATERIAL Y METODOS: Se aplicó el método de administración oral continuada para lo cual se utilizaron ratas albinas (*Rattus norvegicus*) 5 de cada sexo con sus respectivos controles haciendo un total de 20. La forma farmacéutica elegida fue el extracto acuoso el que se preparó a base de fruto estabilizado y seco de la planta. La dosis subaguda administrada por sonda gástrica fue de 300mg/kg pc. Los grupos control en lugar de extracto recibieron agua. Las mediciones se hicieron al inicio, a los 14 y 28 días.

RESULTADOS: Se modifican las bilirrubinas, transaminasas y colesterol total.

CONCLUSIONES: Contradictorio a lo esperado, las modificaciones observadas son positivas y están relacionadas con el hígado en especial se mejora sus funciones depuradora, desintoxicadora y hepatoprotectora. Se demostró también el descenso significativo del colesterol total producido por esta planta.

PALABRAS CLAVES : Depurador, desintoxicador, hepatoprotector *Proustia berberidifolia* (tasa)

SUMMARY

Design a study to prove the hypothesis that the administration in form prolonged of the watery extract of *Proustia berberidifolia* (rate), to which the popular belief attributes therapeutic properties to him, produces negative modifications in the sanguineous biochemical parameters of rattus norvegicus of the variety ways.

OBJECTIVE: was to establish the effect of the watery extract of *Proustia berberidifolia* (rate) to subacute dose on the sanguineous biochemistry

DESIGN: Experimental (prospectivo, longitudinal, of intervention, comparative explanatory)

MATERIAL AND METHODS: I am applied the method of continued oral administration for which rats were used albinos (*Rattus norvegicus*) 5 of each sex with its respective controls doing a total of 20. The chosen pharmaceutical form was the watery extract the one that was prepared with fruit stabilized and dry of the plant. The subacute dose administered by gastric sounding was of 300mg/kg PC. The groups control instead of extract received water. The measurements became at the beginning, to 14 y 28 days.

RESULTS: Modify the bilirrubinas, transaminasas and total cholesterol.

CONCLUSIONS: contradictory as expected, the observed changes are positive and are related to the liver in particular is better performance purifier, detoxifies and hepatoprotective. It also showed the significant decrease in total cholesterol produced by this plant

KEY WORDS: Water purifier, desintoxicador, hepatoprotector, *Proustia berberidifolia* (tasa).



CAPITULO I

Introducción y Fundamentos

INTRODUCCIÓN

Mucho se ha escrito acerca de la antigüedad del uso de las plantas medicinales como recurso terapéutico popular (24) (48). Como se sabe una planta está constituida por una variedad de compuestos químicos de mayor o menor complejidad y son estos componentes los que interactúan con una gran diversidad de moléculas biológicas que pueden ser receptores de la membrana celular y/o citoplasmáticos, sistemas transportadores de iones, enzimas etc. Esta característica determina que estos sistemas biológicos en equilibrio, por la presencia de sustancias complementarias (44), no actúan por fuerzas inexplicables o desconocidas, muy por el contrario, está cada vez más establecido que lo hacen por las mismas vías utilizadas por los medicamentos llamados convencionales y no pocas veces, a través de varias vías simultáneas, en lo que se denomina acción sinérgica. De allí que existan antecedentes de interacciones entre medicamentos y plantas medicinales (25) (27) (33), sin embargo, lo cierto es, que conforme avanzan las investigaciones se observan que unas plantas medicinales son realmente eficaces para ciertos tratamientos (29)(36), pero a la vez pueden producir reacciones adversas como dermatitis (45) hemorragia intracerebral (37), anafilaxia (38), colestasis (46) nefrotoxicidad (26), hepatitis (30), ginetomastia (42), síndrome de Fanconi (34) como se describe en el sistema Español de Farmacovigilancia (F.E.D.R.A).

Por lo tanto de manera similar a los medicamentos alopáticos, se aconseja usar las plantas con cautela en ciertos grupos de personas, especialmente: niños (47), personas de tercera edad (43), así como en pacientes con patologías renales (28) y enfermos con cáncer (39).

En la medida que las plantas medicinales cuenten con un respaldo científico (10)(2) avalados por ensayos farmacológicos y toxicológicos tanto in vitro como in vivo así como por ensayos clínicos su uso será seguro

Se debe considerar también, que a pesar del aumento de las investigaciones y estudios científicos en este campo, todavía no se conocen los principios activos responsables de las cualidades de muchas de ellas (38) ; en consecuencia habrá que cuestionarse la seguridad de la utilización de plantas de composición incierta (20) y más aún si su consumo va a ser por tiempo prolongado . Por eso que toda planta a la que la población le atribuya bondades terapéuticas antes de administrarse a los seres humanos deben ser sometidas a ensayos rigurosos. Nuestro trabajo de investigación sobre la *Proustia berberidifolia* (tasa) aporta información científica importante sobre los efectos benéficos a nivel hepático que tienen repercusión en el organismo en general.

Al final, la complementación con más estudios científicos sobre esta planta permitirá producir una nueva categoría de fármaco (fitofármaco) donde se fusiona el conocimiento ancestral etnobotánico y etnomédico; sumados a los modernos conocimientos en farmacología y tecnología farmacéutica obteniéndose así un producto a base de un extracto natural estandarizado con una forma farmacéutica adecuada que no guarda diferencia en su aspecto y calidad con los medicamentos alopáticos tradicionales y estará en nuestros anaqueles como una alternativa más para la prescripción cuando de enfermedades o de proteger el hígado se trate.

1.- PARAMETROS BIOQUIMICOS SANGUINEOS Y SU SIGNIFICADO

CLÍNICO:

La medición de los parámetros bioquímicos sanguíneos tienen implicancias importantes como determinantes de la salud y la enfermedad. Cuando se produce lesiones celulares, como las provocadas por afecciones del suministro sanguíneo, o inflamación o necrosis de los tejidos por agentes xenobióticos, ciertos indicadores plasmáticos a los que hacemos referencia en el presente trabajo varían su medición. Estos nuevos niveles en plasma se analizan para detectar la enfermedad y llegar al diagnóstico diferencial y pronóstico de la misma así como para vigilar el curso del tratamiento una vez que se inicia. En los exámenes de toxicidad subaguda se trata de determinar la mayor cantidad de parámetros que ofrecen información bastante amplia sobre los daños o alteraciones del funcionamiento del hígado, riñón y otros órganos..

Cada sustancia que absorbe el conducto digestivo pasa primero por el hígado antes de distribuirse a la circulación general y la mayoría de las sustancias son alteradas durante el paso por el mismo, de allí que este órgano sea sumamente susceptible de lesiones tóxicas. El hígado produce y distribuye compuestos que mantienen la vida, a partir de la materia prima que proviene de la absorción y sirve de barrera protectora entre muchas sustancias dañinas y la circulación general. Actúa como un compartimento de almacenamiento de diversas sustancias y libera los materiales almacenados según las necesidades del organismo. Si por algún motivo este no puede almacenar o utilizar un compuesto, lo prepara para que otra parte del cuerpo lo utilice. El hígado también excreta o secreta muchas sustancias constituyéndose en la única vía de eliminación del organismo para algunas de ellas. Cuando los xenobióticos son solubles en agua o se hacen hidrosolubles por el metabolismo hepático se eliminan del cuerpo a través de la orina. La excreción de sustancias es afectada por el pH de la orina. Una orina ácida facilita la eliminación de sustancias básicas y la orina alcalina facilita la eliminación de sustancias ácidas. El riñón es el principal órgano para la excreción y es necesario que

tanto los glomérulos como los túbulos funcionen óptimamente para que se logre la eliminación máxima de dichas sustancias. La reducción del funcionamiento renal puede producir reducción de la excreción e incremento de los niveles sanguíneos del toxico y por tanto aumento de su actividad toxicodinámica.

1.1- ENZIMAS

1.1.1.-TRANSAMINASAS

Las aminotransferasas, que en general se denominan transaminasas, constituyen una clase de enzimas ampliamente distribuidas en el organismo que catalizan la transferencia de un grupo amino a un oxiácido. Las dos transaminasas de mayor importancia clínica son la transaminasa glutamicooxalacética (GOT) del suero también llamada aspartato aminotransferasa (AST); y la transaminasa glutamicopirúvica (GPT) o alaninaminotransferasa (ALT). En el suero normal abunda mas la primera que la segunda. En el hepatocito la GPT es una enzima citoplasmática ,mientras que la GOT es bilocular se encuentra tanto en el citoplasma como en las mitocondrias. La GPT se encuentran predominantemente en el hígado y la GOT está presente en cantidades casi iguales en corazón, músculo esquelético e hígado.

Al parecer ambas enzimas se elevan cuando las células hepáticas están dañadas o necrosadas. Estas enzimas muestran un aumento temprano en casi todas las afecciones hepáticas y permanecen altas durante dos a seis semanas en presencia de enfermedad. Se observan más altas (mayor de 1 000 UI) en afecciones agudas, como hepatitis viral, necrosis hepática inducida por fármacos y toxinas, e isquemia hepática, pero las elevaciones no se correlacionan bien con el grado de daño hepático. En general, las concentraciones de GPT son superiores a las de GOT en enfermedades hepáticas agudas, aunque es difícil diferenciar las enfermedades hepáticas en base únicamente al aumento de GOT y GPT. Cuando el nivel de GOT excede

el de GPT en el problema hepático que se diagnostica, el pronóstico es malo e indica necrosis celular masiva.

Ciertos productos químicos y fármacos provocan hepatitis tóxica. Esta afección produce destrucción generalizada de las células hepáticas y liberación subsecuente de GOT al plasma. Aunque la hepatitis tóxica es menos común que la hepatitis infecciosa, la actividad de GOT es casi igual a la que se observa en esta última afección. La cirrosis, enfermedad hepática crónica en la que se produce destrucción gradual y progresiva de las células hepáticas y su reemplazo por tejido cicatrizal provoca elevación moderada de GOT sérica, aunque el incremento relativo de GOT en general es igual o mayor que la actividad de GPT. En la cirrosis la relación de GOT con respecto a GPT es generalmente > 2.0 , lo que indica aumento de la liberación de GOT en relación con GPT debido a daños a la mitocondria y en consecuencia liberación de GOT de la mitocondria. En la hepatitis esta relación es < 1.0 .

Otras enfermedades hepáticas que se asocian con aumento de GOT, principalmente las relacionadas con los conductos biliares, incluyen obstrucción del conducto biliar, carcinoma con metástasis hepáticas, colangitis (inflamación del conducto biliar), infecciones por parásitos y abscesos de conducto biliar.

La reducción de los niveles de estas enzimas generalmente corresponde a la recuperación del funcionamiento hepático, pero una reducción rápida puede indicar necrosis grave de los hepatocitos e incapacidad para producir las enzimas con daño hepático irreversible. Como tanto la GPT y la GOT se incrementan en otras patologías, es importante para el diagnóstico final correlacionar estos resultados con otras pruebas de laboratorio como otros niveles enzimáticos, nivel de bilirrubina en suero y otras pruebas relacionadas con el estado específico de enfermedad que se sospecha.

1.1.2.-FOSFATASA ALCALINA

La fosfatasa alcalina (ALP) se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos (hígado, hueso, placenta, intestino, bazo y riñón). Su fuente de importancia clínica procede principalmente del hígado y hueso. Aunque se desconoce su función biológica precisa, aparentemente participa en el transporte de membrana, ya que está unida a la membrana celular. En el hígado, la actividad de la ALP se localiza en la membrana celular que une el borde sinoidal de las células del parénquima a los canálculos biliares. En los huesos, su actividad se confina a los osteoblastos.

El aumento de actividad de fosfatasa alcalina en suero se observa en diversas afecciones; sin embargo su significado clínico se relaciona principalmente con la detección de enfermedades óseas y hepáticas. La actividad de ALP es útil para el diagnóstico diferencial de enfermedades hepáticas. Como la enzima se encuentra en las membranas que recubren los canálculos biliares del hígado, la actividad de la fosfatasa alcalina suele elevarse más en caso de afecciones de los conductos biliares que en las que producen principalmente lesión hepatocelular. Por tanto en la enfermedad hepática colestática u obstrucción hepatobiliar, la ALP suele incrementarse hasta 10 a 15 veces más que los valores normales, pero en general sólo se observan leves elevaciones de 2 a 3 veces los valores normales en afecciones hepatocelulares como hepatitis, es decir los padecimientos hepáticos que provocan necrosis de los hepatocitos no incrementan la ALP plasmática, a menos que exista necrosis de los canálculos biliares o de los conductos. El mecanismo que se propone explicar el aumento de actividad de ALP en afecciones hepatobiliares es la regurgitación de la enzima hacia la circulación debido a que la excreción biliar es mala (35) además, la síntesis de esta enzima se estimula por la colestasis. Aunque el aumento de actividad de fosfatasa alcalina es un indicador sensible de colestasis no ayuda a diferenciar la forma intrahepática de la extrahepática. Otras afecciones hepáticas, como mononucleosis infecciosa, colangiolititis, cirrosis total, carcinoma hepatocelular primario y carcinoma hepático metastático secundario, también incrementan la actividad de la fosfatasa alcalina.

Asimismo, se observa incremento en otro tipo de afecciones. Estas enfermedades no hepáticas incluyen pancreatitis aguda y crónica. Insuficiencia renal crónica, sepsis extrahepática, infecciones bacterianas intraabdominales, tirotoxicosis e hiperfosfatemia transitoria benigna en niños. Además, muchos fármacos aumentan la actividad de fosfatasa alcalina; algunos ejemplos incluyen estrógenos, progesteronas y clorpromacina.

La ALP también se sintetiza en las células osteoblásticas, en donde se produce la formación de hueso. Por tanto, en afecciones óseas con incremento de actividad osteoblástica, en general los niveles de fosfatasa alcalina se elevan. Se observan niveles muy altos en la enfermedad de Paget (osteítis deformans) que se caracteriza por destrucción ósea excesiva con estimulación subsecuente de los osteoblastos en un intento de reconstruir el hueso. Las deficiencias de vitamina C que producen raquitismo u osteomalasia también hacen que aumente la actividad de fosfatasa alcalina, así como el hiperparatiroidismo y la acromegalia. Como se relaciona con la formación de nuevos huesos, la actividad de dicha enzima se eleva en periodos del desarrollo óseo, por ejemplo, durante los tres primeros meses de vida y en la adolescencia. Cuando las fracturas óseas sanan, se elevan los niveles de fosfatasa alcalina.

En algunas afecciones que incluyen hipotiroidismo, hipofosfatemia, , cretinismo y anemia grave se observa reducción de la actividad de fosfata alcalina.

1.1.3.-AMILASA

La amilasa alfa (AMS) es una metaloenzima que requiere calcio y pertenece a la clase de hidrolasas. Las principales fuentes tisulares de esta enzima son las glándulas salivales y las células acinares del páncreas: La actividad de amilasa alfa no es específica para estos tejidos, ya que también se encuentran en el epitelio intestinal, trompas de Falopio, mucosa del cuello uterino, endometrio y tejido del seno durante la lactancia (35). Por su peso molecular de 50 000, la pequeña fracción que se filtra aparece en orina, ya que los túbulos sólo la

reabsorben en forma parcial. Así, la determinación de actividad de AMS en orina es de gran ayuda además de la determinación en suero.

La principal función de la amilasa alfa se debe a la fracción pancreática, que ayuda a la digestión de almidón, glucógeno y sus productos de descomposición en el intestino delgado. La AMS de la saliva inicia la digestión de almidón en la cavidad oral, pero su acción termina con rapidez a consecuencia del pH ácido del jugo gástrico durante la deglución.

Al intentar separar la amilasa alfa en sus fracciones isoenzimáticas, se han identificado dos isoenzimas distintas. Se supone que la AMS pancreática (P) se deriva del páncreas, mientras que las amilasas salivales (S) son secretadas por varios tejidos, incluyendo glándulas salivales, pulmón, huesos, ovarios y tiroides.(8) En el suero de un adulto, cerca del 40% de la actividad total de AMS se debe al tipo P y el resultante 60% se deriva del tipo S. (6) Hay diversas fracciones de isoenzimas relacionadas con cada glándula. Las isoenzimas salivales; se designan como S1, S2 y S3. Las fracciones de origen pancreático se designan como P1, P2 y P3. Las S1 y P2 constituyen la mayor parte de actividad AMS en suero normal (7) Sin embargo, la aparición de la fracción P3 tiene mayor significado clínico. Aparentemente no se detectan en suero normal y sólo está presente en casos de pancreatitis aguda.

La actividad de amilasa alfa (AMS)se eleva en varias enfermedades; no obstante, su significado clínico se relaciona principalmente con el diagnóstico de laboratorio de pancreatitis aguda.

Las determinaciones en suero y en orina son útiles como diagnósticos de esta afección. Ya que está ampliamente distribuida en los tejidos, en especial en el área abdominal, algunas otras afecciones intraabdominales también provocan hiperamilasemia, lo que da lugar a confusión de diagnóstico. Estas afecciones incluyen úlcera péptica perforada, oclusión intestinal, apendicitis aguda y rotura de embarazo ectópico, así como enfermedades de las glándulas salivales, adenocarcinoma del pulmón, ovarios o páncreas y trastornos hepáticos y renales.

Se presenta un incremento sin significado patológico de amilasa sérica en 1 a 2% de la población (23) Esta afección se denomina macroamilasemia y se presenta cuando la amilasa se enlaza con una inmunoglobulina (IgG o IgA) y forma un complejo que es demasiado grande para filtrarse por los glomérulos. Sin depuración renal, los niveles enzimáticos en suero aumentan y los de orina son más bajos de lo esperado. En la actualidad la macroamilasemia no se relaciona con ningún estado de enfermedad y los pacientes son asintomáticos. Se desconoce el motivo por el cual se forma el complejo, pero debido a su persistencia es necesario diferenciar esta afección de la hiperamilasemia patológica.

1.2.- PRUEBAS DE FUNCIONABILIDAD

1.2.1.-FUNCIONES METABOLICAS

El hígado desempeña un papel importante en el metabolismo de muchas sustancias diferentes como carbohidratos, lípidos, proteínas y aminoácidos; y bilirrubina.

Metabolismo de carbohidratos

En el hígado se produce, cataboliza y almacena glucosa y otros azúcares. Este utiliza la glucosa para satisfacer sus necesidades de energía o la pone en circulación hacia los tejidos periféricos para su uso inmediato. También almacena glucosa en forma de glucógeno y prepara otros tejidos a la glucosa para que se almacene de manera más permanente en forma de tejido adiposo, mediante la síntesis de ácidos grasos libres y triglicéridos. Se requiere un suministro constante de glucosa para aportar energía que satisfaga las necesidades metabólicas, pero la ingestión de carbohidratos en la dieta se efectúa en forma esporádica. Durante el período de ayuno el hígado es el principal factor que evita el descenso de los niveles de glucosa en sangre descomponiendo el glucógeno almacenado (Glucogenólisis). Cuando se agotan estas reservas produce glucosa a través de la gluconeogénesis. El

proceso de gluconeogénesis utiliza aminoácidos procedentes del tejidos muscular, glicerol, que se deriva de la descomposición de triglicéridos en el tejido adiposo, o lactato o piruvato que proviene de la glucólisis de los tejidos periféricos para crear la glucosa que se requiere durante el ayuno. De esta manera el hígado desempeña una función central para mantener estables los niveles de glucosa plasmática mediante su capacidad de almacenar glucosa cuando se encuentra disponible y liberarla cuando se requiere para obtener energía.

En caso de lesión hepatocelular difusa, el hígado es incapaz de manejar las grandes cantidades de glucosa que llegan a la sangre después de la comida, las cifras de glucosa sanguínea suben muy por encima de lo normal pudiendo presentarse glucosuria. En estas condiciones, una prueba de tolerancia a la glucosa en un enfermo de hepatitis puede dar una curva de tipo diabetes ligera. En las enfermedades crónicas graves del hígado, el tejido hepático sano disminuye, así como la capacidad funcional, y tal vez no se pueda almacenar glucógeno suficiente para mantener las cifras de glucosa sanguínea durante el ayuno prolongado. La hipoglicemia leve no es rara en las enfermedades hepáticas avanzadas, entre tres a ocho horas después de la última comida.

Metabolismo de aminoácidos y proteínas

Los aminoácidos que llegan a los diversos sitios del hígado a partir de la vena porta se utilizan para formar la mayoría de proteínas, para la síntesis de pequeños compuestos que contienen nitrógeno como la creatina o se degradan a otros constituyentes cuando el suministro de aminoácidos excede las necesidades de determinado momento. Este órgano también regula la cantidad y el tipo de aminoácidos que pasan a la circulación para ser empleados en otros tejidos. Dentro de las proteínas que genera están la albúmina, globulinas alfa y beta, y los factores de coagulación I, II, V, VII, IX y X. También produce proteínas especializadas como transferrina, heptoglobina, ceruloplasmina y algunos reactivos de fase aguda. Se cree que las proteínas que producen las células hepáticas se unen a alguna proteína secretoria para salir de ella. La proteína combinada se canaliza por el mecanismo de

transporte del retículo endoplasmático liso y el aparato de Golgi, en donde se retira la proteína secretoria antes de que se efectúe la secreción celular. Los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso fabrican albúminas en grandes cantidades (de 120 a 200 mg/kg de peso corporal por día), y a esto se debe un elevado porcentaje de la capacidad sintética hepática. Esta albúmina constituye un indicador de su funcionamiento general; no obstante, otros factores, además del mal funcionamiento hepático, afectan las concentraciones de albúmina. El estado nutricional del paciente es de suma importancia ya que la síntesis de albúmina depende de que la dieta aporte los aminoácidos necesarios, en particular, triptófano (22) El equilibrio hormonal, la presión osmótica y el funcionamiento renal también alteran la concentración de albúmina; cuando hay alguna afección hepática, ésta desciende. Este descenso no se observa de inmediato, porque la vida media de la albúmina es de alrededor de 20 días. Sólo cuando la producción disminuye durante aproximadamente tres semanas, se refleja en un descenso de la concentraciones plasmáticas. Esta determinación es útil para valorar enfermedades hepáticas crónicas, más que casos agudos. Un descenso de la concentración de albúmina plasmática indica que el hígado redujo su funcionamiento por periodos relativamente prolongados. Por tanto, las concentraciones normales de albúmina no permiten descartar por completo enfermedades hepáticas, ya que es posible que existe algún problema hepático de tipo agudo.

Metabolismo de lípidos y lipoproteínas.

El hígado recoge ácidos grasos libres de la dieta –los que se liberan de depósitos de grasa y los que se fabrican en el interior del propio hígado- y los descompone para producir acetilcoenzima A (acetil-CoA). Este compuesto penetra a algunas de las diversas vías metabólicas y forma triglicéridos, fosfolípidos o colesterol. Gracias a que el hígado transforma los ácidos grasos libres en grasa, conserva y almacena en una forma más estable la energía que excede los requerimientos. El hígado produce colesterol para las membranas celulares y los productos finales del metabolismo del colesterol, que incluyen hormonas corticales suprarrenales, estrógeno y ácido biliares. La producción

endógena de colesterol en los seres humanos es de 1,5 a 2.0 g diarios; la dieta promedio suministra menos de 0.3 g diarios.(1) El hígado también lleva a cabo el desecho de colesterol y es el único órgano capaz de eliminar varios gramos de colesterol del organismo a través de excreción en las heces.(9) Las lipoproteínas son necesarias para que los lípidos insolubles en agua se hagan más solubles y puedan ser transportados a otras células. Como el hígado suministra la función de apoproteínas de las moléculas de lipoproteína, la síntesis de lipoproteínas depende de la capacidad hepática para fabricar apoproteínas. Estas últimas se fabrican en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y se une al lípido en el retículo endoplásmico liso para prepararlo para la secreción.

En las enfermedades hepáticas se observa diversas anormalidades del metabolismo de lípidos y lipoproteínas. El perfil característico es un incremento del nivel de triglicéridos y ácidos grasos, reducción de los niveles de ésteres de colesterol y alteraciones de las concentraciones de lipoproteínas. Muchas de estas anormalidades se atribuyen a las deficiencias de dos enzimas de origen hepático, la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) y la lipasa de triglicérido hepática. La LCAT cataliza la esterificación del colesterol y la lipasa de triglicérido depura los triglicéridos del plasma. Es evidente que si hay anormalidades en la concentración de estas enzimas, la concentración de los productos finales de estas reacciones enzimáticas también será anormal. El hígado produce lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de alta densidad (HDL) y las concentraciones de ambas se reducen en caso de afecciones hepáticas. Aunque estas observaciones no son específicas para disfunciones hepáticas, la detección de una lipoproteína anormal que se denomina lipoproteína X constituye un signo sensible y específico de colestasis. La lipoproteína X contiene colesterol libre y fosfolípidos, y su apoproteína primaria es la albúmina. En cierto estudio se detectó lipoproteína X en 99% de los pacientes con evidencia histológica de colestasis. En 97% de los pacientes sin evidencia de colestasis no se observaron niveles detectables

Metabolismo de bilirrubina

El metabolismo de bilirrubina es la actividad que se asocia con mayor frecuencia con el hígado. Este es el único órgano que tiene capacidad de liberar al cuerpo de los productos hemáticos de desperdicio. Aproximadamente 80% de los 250 a 300 mg de bilirrubina que se forman a diario provienen de la liberación de hemoglobina de eritrocitos que llegan al final de sus 120 días de vida y de la degradación final de la hemoglobina. El 20% restante de la bilirrubina que se metaboliza a diario se origina a partir de enzimas y otras proteínas que contienen heme, como los citocromos, y de eritrocitos que se destruyen prematuramente o se producen de manera anormal (11).

La degradación de hemoglobina se verifica en las células del sistema reticuloendotelial. Este proceso produce una porción de hemoglobina que regresa a la reserva de aminoácidos para utilizarse posteriormente, la molécula de hierro, que se une a la transferrina para ser transportada y reciclada a la hemoglobina y otras moléculas que contienen hierro, y la porfirina, que es un producto de desecho. La porfirina se transforma en biliverdina por acción de una enzima, la oxigenasa de heme, y la biliverdina reacciona casi de inmediato con otra enzima, la reductasa de biliverdina que transforma la biliverdina en bilirrubina. El 95% de la bilirrubina resultante se une a manera reversible pero firme a la albúmina y en esta forma circula por la sangre y llega al hígado. Esta forma de bilirrubina se denomina no conjugada o indirecta y es insoluble en agua. El restante 5% de la bilirrubina que se forma en este punto no se combina con la albúmina y es significativa porque puede atravesar las membranas celulares. Esta bilirrubina no conjugada muestra particular afinidad hacia el tejido cerebral y nervioso, es tóxica y en grandes cantidades provoca daños cerebrales.

El hígado es muy eficiente para depurar la bilirrubina no conjugada del plasma. Tras la inyección intravenosa de bilirrubina marcada radiactivamente, 40% de la dosis inyectada se detecta en el hígado a los 90 segundos.(22). Cuando la bilirrubina llega a la célula hepática, fluye al interior de los espacios

sinusoidales del lóbulo hepático. En algún punto, la porción de albúmina se desprende de la molécula de bilirrubina y se sustituye por una proteína de transporte que se denomina ligandina. Esta última transporta la bilirrubina al interior de las células del parénquima hepático, hacia los microsomas, en donde se conjuga. La transferasa de UDP glucoronilo transfiere dos moléculas de ácido glucurónico del ácido uridindifosfato-glucurónico (UDP) a la molécula de bilirrubina. El proceso de conjugación transforma la molécula de bilirrubina no polar en una molécula mixta polar no polar que puede atravesar los lípidos de la membrana celular. Así la bilirrubina se hace soluble en agua y se denomina bilirrubina conjugada o directa. A continuación la bilirrubina soluble en agua se excreta a los canalículos biliares para ser expulsada del organismo. Como la bilirrubina conjugada también puede ser reabsorbida por los hepatocitos y liberarse a la circulación sistémica, generalmente se detectan pequeñas cantidades de la misma en el plasma. Por su solubilidad en agua, cualquier bilirrubina conjugada en circulación puede excretarse en la orina en forma de bilis urinaria. Cuando la bilirrubina conjugada llega a los conductos biliares recolectores, no puede atravesar la barrera mucosa y no experimenta absorción. La bilirrubina conjugada se excreta al conducto hepático, se combina con las secreciones procedentes de la vesícula biliar a través del conducto cístico y después se expulsa a través del colédoco hacia el duodeno. En este sitio la acción bacteriana reduce la bilirrubina a un cromógeno incoloro que se denomina urobilinógeno. La mayor parte del urobilinógeno se excreta a través de las heces, pero aproximadamente 20% se reabsorbe a través de la circulación enterohepática para ser reciclado al hígado y volverse a excretar. Una fracción aún menor de este urobilinógeno que se absorbe penetra en la circulación sistémica y se excreta a la orina, pero esto constituye menos de 20% de la producción diaria (21). Determinada fracción de bilirrubina que sólo se detecta cuando hay obstrucción hepática significativa, se denomina bilirrubina delta, una bilirrubina conjugada y unida covalentemente a la albúmina. Cuando se une con la albúmina se produce bilirrubina delta insoluble, ya que la molécula es demasiado grande para que los glomérulos la filtren. Así, la bilirrubina delta no se excreta por la orina. La presencia de la fracción de bilirrubina delta probablemente explique el que en casos de ictericia

obstructiva la bilirrubina en orina desaparece antes de que las concentraciones séricas de bilirrubina conjugada regresen a la normalidad.

La determinación inicial de la concentración de bilirrubina no conjugada y conjugada es un método de utilidad para el diagnóstico de ictericia y enfermedades hepáticas. La concentración de bilirrubina en plasma depende del equilibrio entre la producción de bilirrubina o la descomposición de hemoglobina y la capacidad del hígado para depurar la bilirrubina plasmática. Cuando las concentraciones de bilirrubina total se elevan por encima del nivel esperado, es importante especificar las concentraciones de bilirrubina conjugada y no conjugada. Cada determinación ayuda a la clasificación general de las hiperbilirrubinemias. Se produce hiperbilirrubinemia conjugada cuando más de 50% de la bilirrubina total es de tipo conjugado e hiperbilirrubinemia no conjugada cuando más de 80% de la bilirrubina total no es conjugada.

1.2.2.-FUNCIONES DE DESINTOXICACIÓN

El hígado actúa como barrera entre las sustancias potencialmente dañinas que se absorben del conducto digestivo y la circulación sistémica. Sus funciones de desintoxicación incluyen los procesos de hidrólisis, hidroxilación, oxidación, reducción, carboxilación y desmetilación. Mediante estos mecanismos las sustancias se transforman en otras menos tóxicas que son más solubles en agua y por tanto se excretan con mayor facilidad. La desintoxicación de fármacos es una función del sistema enzimático metabolizador del citócromo P450. Este sistema se encuentra en los microsoma del hepatocito y facilita la transformación de estas sustancias en productos terminales más excretables mediante conjugación con entidades como glicina, glutatión, ácido sulfúrico, acetato o ácido glucorónico.

El hígado además de ser importante para el desecho de compuestos exógenos también lo es para los endógenos potencialmente tóxicos como es el caso de la bilirrubina que necesita conjugarse para eliminarse. Mediante este proceso no sólo adquiere solubilidad en agua y puede ser excretada a través de bilis y

orina, sino que también se hace inabsorbible en el conducto digestivo y el sistema biliar y por tanto no causa daño. Otra sustancia el amoniaco, que es un producto normal de la acción bacteriana sobre el contenido del conducto digestivo, que en cantidades excesivas es tóxico para el sistema nervioso central necesita ser transformado a nivel hepático en urea, sustancia atóxica.

La vena porta transporta este amoniaco al hígado, siendo este el único órgano que tiene las enzimas necesaria para sintetizar urea. La concentración plasmática de esta última sustancia refleja la capacidad del hígado para transformar en urea los subproductos tóxicos que contienen amoniaco y excretarla posteriormente por los riñones. Los niveles plasmáticos elevados de amoniaco se asocian con enfermedades hepáticas avanzadas, coma y otros síntomas neurológicos. Aunque la determinación de amoniaco tiene un valor limitado en pacientes con afecciones hepáticas conocida, es útil para valorar a los pacientes comatosos o a los que presenta alteración del estado mental de origen desconocido. Si los niveles de amoniaco están altos en estos pacientes, es probable que tengan alguna afección hepática. La eliminación de la urea se verifica principalmente en el riñón a través de un proceso complejo que incluye filtración, secreción y resorción. Una cantidad muy pequeña de urea se excreta en el sudor humano y a nivel intestinal sufre degradación por las bacterias (1). La urea se filtra con libertad a través de los glomérulos. Más allá de túbulo contorneado proximal el destino de la urea depende del estado de hidratación del paciente cuando este se encuentra deshidratado se reduce la depuración y excreción de urea. Durante la diuresis, la depuración y excreción de la urea se incrementa.

1.2.3.-FUNCIONES DE EXCRECIÓN

Las sustancias desintoxicadas en el hígado deben excretarse del organismo para evitar daños, por lo cual se observa que existe una relación cercana entre las funciones de desintoxicación y excreción hepática. Los solutos se eliminan del organismo a través de los conductos biliares mediante la formación de bilis. Se producen más de 3 L, de bilis diarios, pero como ésta se reabsorbe a través de la circulación enterohepática de dos a cinco veces al día, en realidad se

excretan menos de 1 L.(1). La bilis está formada de ácidos biliares conjugados, fosfolípidos, colesterol, pigmentos biliares, hormonas y pequeñas cantidades de proteínas, así como de agua absorbida y electrolitos. La formación de bilis es similar a la de orina en el riñón, porque el líquido se transforma al atravesar por el sistema de recolección del órgano. La bilirrubina conjugada se excreta casi exclusivamente a través de la bilis, asimismo se excretan grandes cantidades de colesterol transformándolo en ácidos biliares, ácido cólico y ácido quenodeoxicólico. A continuación estos ácidos se conjugan con glicina o taurina y forman sales biliares, que se excretan al sistema biliar a través de un mecanismo de transporte activo que utiliza una sustancia de transporte. La bilis que se forma también facilita la digestión mediante el proceso de absorción intestinal de lípidos y vitaminas solubles en agua. Los ácidos biliares tienen dos funciones principales en el organismo y se forman exclusivamente en el hígado. Son los productos finales del metabolismo del colesterol y participan en la digestión general de lípidos, facilitando una eliminación más eficaz del exceso de colesterol y otros lípidos a través de la bilis. Los ácidos biliares ayudan a controlar la composición de la bilis al incrementar la composición de sustancias como bilirrubina, colesterol, lecitina y agua; experimentan recirculación enterohepática extensa y casi 90% de los mismos se vuelve a excretar a través del hígado. Estos ácidos constituyen el principal grupo de aniones orgánicos que excreta el hígado y se detectan cantidades apreciables de ellos en plasma cuando hay alguna afección en el consumo hepático o su función excretoria. El hígado sano elimina los ácidos biliares de la circulación con gran eficacia, como se observa mediante la comparación de las concentraciones de sales biliares normales en la bilis y las de la sangre.

Por otro lado el deterioro de la función glomerular conduce a una elevación de los niveles de nitrógeno ureico aunque estos no se incrementan de manera significativa hasta que la tasa de filtración glomerular desciende por debajo del 50% de los niveles normales. En general no se detectan afecciones del funcionamiento renal sino hasta que se ha destruido aproximadamente 80% de los nefrones.(2).

También existen causas pre renales de incremento de los niveles de nitrógeno ureico sanguíneo, incluyendo problemas circulatorios en los que reduce al flujo sanguíneo al riñón. En este tipo de afecciones la urea se filtra con menor frecuencia, por lo cual su nivel en sangre aumenta. Esto se observa en caso de insuficiencia cardiaca congestiva, choque, hemorragia, deshidratación

Otra prueba ,además de la medición de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), para medir la capacidad del riñón para excretar desechos metabólicos es la de creatinina. La creatinina es un producto de desperdicio que se deriva de la creatina y fosfato de creatina. La creatina se sintetiza en el hígado y en el páncreas a partir de aminoácidos y es cuando llega a los músculos cuando se fosforila sirviendo como compuesto de alta energía. De todas las sustancias nitrogenadas no proteicas solo la creatina es usada por el cuerpo. La creatinina es el anhídrido que se forma cuando la creatina pierde una molécula de agua y el fosfato de creatina pierde una molécula de ácido fosfórico. El contenido de creatina y creatinina es proporcional a la masa corporal pero la diferencia radica en que la creatinina se retira casi en su totalidad tras la filtración glomerular con una pequeña contribución de secreción en los túbulos, además la creatinina no sufre resorción tubular a diferencia de la creatina. La determinación de los niveles de creatinina sérica construyen un índice de utilidad para el funcionamiento renal, principalmente respecto a la filtración glomerular , debido a la constancia con que se forma y se excreta. A diferencia de la medición de los niveles de nitrógeno de urea sérico ,los valores de creatinina no son afectados por la ingestión de proteínas exógenas ,líquidos entre otras causas.

El ácido úrico, es otro producto de desecho que se deriva de la oxidación de bases séricas .La conversión de purinas en ácido úrico se efectúa principalmente en el hígado. Casi todo el ácido úrico en el plasma (96. 8%) se encuentra en forma de urato monosódico. Los uratos plasmáticos se filtran totalmente en los glomérulos. Tanto la resorción tubular proximal como la secreción tubular distal afectan el nivel de uratos que se excreta en el riñón. La depuración renal de uratos es inferior al 10% de lo filtrado, lo que indica que la

mayoría de los uratos que llegan a los túbulos se reabsorbe. La excreción urinaria de ácido úrico constituye las dos terceras a tres cuartas partes de la excreción diaria de ácido úrico, aunque se ha demostrado que los triglicéridos, los cuerpos cetónicos y el ácido láctico compiten por los sitios de excreción en los túbulos renales.(12). El resto de ácido úrico se secreta al aparato digestivo y es degradado por las enzimas bacterianas. En una insuficiencia renal se produce un incremento progresivo del nivel de ácido úrico en el plasma debido a la reducción de la depuración renal.

1.2.4.- FUNCIONES DE ALMACENAMIENTO

Aunque el hígado lleva a cabo diversas funciones, aún conserva espacio en su interior para almacenar compuestos esenciales. Este órgano almacena hasta 7% de su peso en forma de glucógeno, el cual constituye una fuente de energía durante periodos de ayuno. Casi 10% del contenido total de hierro del organismo se encuentra en las reservas hepáticas en forma de ferritina; además, el hígado es el sitio donde se almacenan las vitaminas solubles en grasas, A, E, y K, y otras vitaminas como la B₁₂. El cobre y otros metales quedan almacenados en el hígado en ciertos estados de enfermedad y se depositan principalmente en los lisosomas. Normalmente se depositan cantidades significativas de bilirrubina en las células hepáticas, enlazadas con las proteínas del citosol. Cuando hay exceso de ácidos grasos, el hígado los transforma en tejido adiposo, que constituye la forma de almacenamiento más estable de los triglicéridos. Por tanto, aunque el hígado en sí no almacena ácidos grasos, es de suma importancia para su almacenamiento en otros sitios.



CAPITULO II

Material y Métodos

II MATERIAL Y METODOS

EL trabajo de investigación desarrollado fue analítico: experimental (prospectivo, longitudinal, de intervención, comparativo-explicativo,) donde se usaron dos poblaciones.

Tabla Nº 1 MATRIZ DE OPERACIONALIZACION

variables	critérios	Procedimientos	Indicad.	subindicadores	Escala de medición
Variable Independiente V₁: Dosis del extracto acuoso de <i>Proustia berberidifolia</i> (tasa)	Dosis es la concentración de sustancia a administrar	Administración de una dosis constante de acuerdo al peso corporal(pc) del animal durante todo el experimento	Dosis	Grupos Numero Peso Vía de administración Volumen administrado	Numérica continua
Variable Dependiente V₂: Efecto del extracto acuoso de <i>Proustia berberidifolia</i> (tasa)	Cambios cuantitativos en los valores de los parámetros bioquímicos antes de iniciar el experimento, a la mitad y al final del mismo.	-medición de los valores de los parámetros bioquímicos en estado basal -medición de los valores de los parámetros bioquímicos a los 14 días después de administrac. diarias de extracto -medición de los valores de los parámetros bioquímicos al término del estudio	Pruebas bioquímicas	Aspartato aminotransferasa (ASAT,GOT), alanino aminotransferasa (ALAT,GPT), bilirrubina total directa e indirecta, fosfatasa alcalina ,albúmina (Alb), proteínas totales (PT), glucosa (Gluc), colesterol total (c-T), c-HDL, c-LDL, triglicéridos (TG), creatinina (Crea) y ácido úrico (AU).urea, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)	Numérica continua

,pc (peso corpora)

2.1. HIPOTESIS

Dado que toda sustancia administrada por tiempo puede resultar potencialmente tóxica, es posible que el extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa), a la cual la creencia popular le atribuye propiedades benéficas; produzca efectos nocivos en los parámetros bioquímicos sanguíneos de las ratas en experimentación cuando se administra en dosis sub- aguda.

2.2. MATERIAL

2.2.a Material biológico

Estuvo constituido por 20 ratas albinas (*Rattus norvegicus*- 10 ratas hembras , 10 ratas machos) jóvenes y sanas de seis meses , similar peso que no sobrepasaron +-20% del valor medio pertinente Las hembras fueron nulíparas y no grávidas.

Se mantuvo constantes las condiciones de temperatura, humedad, iluminación y oscuridad natural durante los días que duro la investigación Se aplico una iluminación artificial en una secuencia de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad El cuarto de experimentación se mantuvo a una temperatura de 22°C (+/- 3°C) y a una humedad relativa comprendida entre el 50 y el 60 %. Antes de ser sometidos los animales al método experimental tuvieron un periodo ,no menor de cinco días, de readaptación, aclimatación a las condiciones del laboratorio y especialmente fueron uniformizadas en su alimentación con un régimen alimenticio consistente en 30g. de alimento balanceado, el agua fue *ad libitum* (10). Todos estos procedimientos tuvieron la finalidad de mantener estándares las condiciones durante todo el desarrollo del trabajo.

Tabla Nº 2: ANÁLISIS DE ALIMENTO BALANCEADO

Componente	Concentración	Componente	Concentración
Proteína	18.00% min	Cenizas	6.00%.Max
Carbohidratos	50.00% min	Calcio	0.90% min
Grasas	2.00% min	Fosforo	0.70% min
Fibra	4.00% Max	Humedad	13.00% Max

Fuente: Tomasino SA.

2.2.a.1 Preparación del animal, vía de administración y dosis

La vía de administración utilizada fue la oral mediante el método de intubación gástrica. El volumen de extracto administrado a ambos grupos con tratamiento, que no sobrepasó los 2ml, se rectificó semanalmente de acuerdo al peso del animal con la finalidad de mantener constante la dosis durante todo el ensayo. El extracto acuoso se administró antes de la ingesta de alimento. A los grupos control en lugar de la sustancia en estudio se les dio agua destilada en igual volumen, a la misma hora y por el mismo mecanismo de administración.

2.2.b. Obtención de Extracto Acuoso:

Se pesó en una balanza analítica 250g de la planta en estudio, previamente desecada, estabilizada y pulverizada. A esta cantidad de planta se le agregó 1 litro de agua destilada a 80 °C y se dejó actuar por minutos, para luego filtrar y llevarla a secado al vacío con cloruro de calcio (desecante) aproximadamente a 40°C, por 4-6 horas. Obtenido el extracto anhidro, se almacenó en lugar seco. Se obtuvieron los extractos acuosos disolviendo la cantidad del extracto desecado en agua destilada estéril (considerando el volumen máximo indicado), luego se filtró al vacío con membrana filtrante de 0,2 - 0,4µm de diámetro de poro. La dosis diaria fue preparada al momento de la administración correspondiendo a la dosis subaguda de 300mg/Kg de peso corporal.

2.2.c Obtención de muestras sanguíneas

Para la toma de muestra se utilizó la técnica de punción en la membrana anterior del ojo tras un ayuno del animal de 12 a 14 horas.

La sangre se recibió en tubos eppendorf con y sin anticoagulante dependiendo de la prueba realizada. La sangre se mantuvo en baño maría a 37°C por 40 minutos, el suero se obtuvo por centrifugación a 4500 r.p.m por 15 minutos y se le almacenó a una temperatura entre 2°C - 8°C hasta el momento de su uso.

2.2.d. Determinación de parámetros bioquímicos (Bioquímica clínica)

Se midieron varios parámetros bioquímicos indicadores de alteraciones de ciertos órganos importantes al inicio (medición basal) 14 y 28 días con la finalidad de conocer su comportamiento y detectar posibles efectos tóxicos tras la administración del extracto en estudio a dosis subaguda.

En general, fue necesario aplicar un enfoque flexible, en función de la especie utilizada como material biológico.

Las técnicas utilizadas para la determinación de los parámetros bioquímicos fueron por espectrofotometría campo visible ,utilizando , kits de Wiener Lab. 2000 y los materiales e instrumentos fueron:

- Espectrofotómetro (*MILTON ROY*)
- Micropipetas ,pipetas y material volumétrico
- Cubetas para el espectrofotómetro
- Centrifuga (*CLAY ADAM*)
- Baño de agua a 37°C
- Reloj
- Reactivos
- Refrigerador
- Gradillas
- Tubos eppendorf y de ensayo

2.3. MÉTODO

2.3.a. DETERMINACIÓN DE LOS EFECTOS SOBRE LA BIOQUIMICA SANGUINEA MEDIANTE EL METODO DE ADMINISTRACIÓN ORAL CONTINUADA (28 DÍAS)

2.3.a.1. Principio del método

La sustancia ensayada se administro diariamente a animales de experimentación en dosis subaguda durante un período de 28 días (5). Se tomaron muestras al inicio del trabajo (basal) ,a los 14 y 28 días. La dosis utilizada durante todo el ensayo fue 300mg /Kg de p.c.(inc.2.2.b) que se obtuvo de trabajos previos que no fueron motivo del reciente experimento desarrollado pero hay que recalcar que se obtuvo este valor aplicando técnicas validadas como la OCDE TG 420 (13) (14)(15)(16)(19)(50) donde se trata a grupos de animales con una serie matemáticamente seleccionada de dosis fijas 5, 50, 300 y 2.000 mg/kg en un tiempo no mayor de 24 hora con los objetivos siguientes : encontrar la dosis que se prevé que produzca ciertos signos de toxicidad sin causar efectos tóxicos graves ni mortalidad y la Dosis letal 50 (DL₅₀) .

Como se señaló en el proyecto de investigación (anexo 1) este método está diseñado de tal forma que puede detectar productos químicos que además presentan un potencial efecto hepatotóxico y nefrotóxico De esta manera se establece la relación causa-efecto puesto que el tiempo de exposición es suficiente para producir alteraciones bioquímicas indicadoras de daño o toxicidad.

2.3.a.2 Descripción del método

Preparación: la misma descrita al inicio del capítulo

Condiciones del ensayo. las mismas descritas al inicio del capítulo

La sustancia se administró a la misma hora, antes de la ingesta de alimentos, mediante sonda gástrica y además se mantuvo una dosis constante de acuerdo al peso corporal del animal.

Se utilizaron en el ensayo 2 lotes de animales de ambos sexos con sus respectivos grupos testigo o control. Los animales del lote testigo se manipularon de la misma manera que los tratados con la diferencia que recibieron en lugar de la sustancia a ensayar solamente agua en igual volumen al utilizado en el grupo tratado.

2.3.a.3. Procedimiento

Antes de iniciar la administración de la sustancia en estudio los animales pertenecientes a todos los grupos de experimentación, previamente aclimatados, se mantuvieron en ayunas antes de la extracción de la primera muestra de sangre, la cual nos permitió obtener los valores basales de los parámetros estudiados. También se tomaron muestras de sangre a los 14 días, dependiendo del caso, y al final del experimento.

Las determinaciones bioquímicas realizadas cumplen la finalidad descrita en el inc.2.2.d.



3. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Como se mencionó en el capítulo II de material y métodos inc 2.2.d se hizo necesario aplicar un enfoque flexible en función de la especie utilizada como material biológico debido a que el volumen de sangre extraído del pequeño animal no fue suficiente para el número de pruebas realizadas a lo que se sumó las pocas alternativas respecto al instrumental de laboratorio con lo que se contó y se cuenta en la actualidad en nuestro medio. Estos inconvenientes no han permitido que a todos los parámetros estudiados se les haga tres mediciones por lo que nuestros resultados los dividimos en:

- contrastes de tres niveles de medición
- contrastes de dos niveles de medición

3.1. MODELO MATEMÁTICO

1. ELEMENTOS

DISEÑO:

Anova factorial de tres factores con efectos fijos, multivariable multigrupos aleatorizado

REPLICAS:

Cada unidad última de análisis (rata) bajo un solo tratamiento.

Número de replicas 18 UUA.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Glucosa, creatinina, colesterol: colesterol total (Ct), c-HDL, c-LDL; triglicéridos (TG), ácido úrico, BUN, urea, Bilirrubinas : bilirrubina total (Bil tot), bilirrubina directa (Bil dir), bilirrubina Indirecta (Bil ind); Transaminasas :TGO, TGP; fosfatasa alcalina (FA) , proteínas totales (Pt), albúmina (Alb) y amilasa (AMS).

FACTORES:

SEXO (machos, hembras)

TRATAMIENTOS (control, con tratamiento)

MEDICIONES (Basal, 14 días y 28 días)

2. MODELO

$$(Y_1, Y_2, \dots, Y_n)_{ijkl} = \mu_{ijkl} + e_{ijkl}$$

$$Y_{ijkl} = \mu + \alpha_j + \beta_k \gamma_l + (\alpha\beta)_{jk} + (\alpha\gamma)_{jl} + (\beta\gamma)_{kl} + (\alpha\beta\gamma)_{jkl} + e_{ijkl}$$

3. PRUEBA DE LA HIPÓTESIS

Hipótesis Nula H_0

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$(Y_1, Y_2, \dots, Y_n)_{ijkl} = \mu + \alpha_j + E_{ij}$$

Hipótesis Alternativa

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$$

$$(Y_1, Y_2, \dots, Y_n)_{ijkl} = \mu + \alpha_j + E_{ij}$$

Estadístico de contraste: F de Snedecor.

4. SUPUESTOS DEL MODELO MATEMÁTICO

NORMALIDAD

Prueba de Shapiro - Wilk

$$Y \cong N(\mu, \sigma_y^2)$$

HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS

Prueba de Levene

$$\sigma_i^2 = \sigma_j^2 = \sigma_y^2, \forall_i \neq j$$

INDEPENDENCIA

$$E_{ij} \cong N(0, \sigma_E^2)$$

5. COMPARACIONES MÚLTIPLES

Comparaciones múltiples : Prueba HSD Tukey (Post hoc)

Comparaciones entre pares : Prueba de Dunnett

3.2.a. CONTRASTE DE TRES NIVELES DE MEDICIÓN

3.2.a.1. Prueba de los contrastes multivariados	29
3.2.a.2. Prueba de los efectos intersujetos	31
3.2.a.3. Contrastes personalizados	33
3.2.a.4. Supuestos del modelo matemático	34
3.2.a.5. Comparaciones múltiples	36

3.2.a.1. PRUEBA DE CONTRATOS MULTIVARIADOS

Tabla N° 3 : CONTRASTES MULTIVARIADOS DE TRES NIVELES DE MEDICION

	EFECTO	VALOR	F	GI DE LA HIPÓTESIS	GI DEL ERROR	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL
Intercept	Traza de Pillai	.995	1480.988 ^a	7.000	49.000	.000	.995
	Lambda de Wilks	.005	1480.988 ^a	7.000	49.000	.000	.995
	Traza de Hotelling	211.570	1480.988 ^a	7.000	49.000	.000	.995
	Raiz mayor de Roy	211.570	1480.988 ^a	7.000	49.000	.000	.995
Sexo	Traza de Pillai	.457	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
	Lambda de Wilks	.543	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
	Traza de Hotelling	.841	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
	Raiz mayor de Roy	.841	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
Tratamien	Traza de Pillai	.241	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
	Lambda de Wilks	.759	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
	Traza de Hotelling	.318	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
	Raiz mayor de Roy	.318	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
Medición	Traza de Pillai	1.415	17.272	14.000	100.000	.000	.707
	Lambda de Wilks	.075	18.495 ^a	14.000	98.000	.000	.725
	Traza de Hotelling	5.762	19.756	14.000	98.000	.000	.742
	Raiz mayor de Roy	4.222	30.155 ^b	7.000	98.000	.000	.808

a Estadístico exacto

b El estadístico es un límite superior para la F. el cual ofrece un límite inferior para el nivel de significación

c Diseño intercept+SEXO+TRATAMIE+MEDICION

Interpretación

Tabla N° 3, todos los estadísticos multivariados nos indican que existen por lo menos uno o mas componentes de la bioquímica sanguínea que cambian por la administración de la “tasa”. Se mide el efecto de los diferentes factores: *sexo, tipos de tratamiento y sus niveles de medición.*

Los cambios en la interceptación, nos indica que los factores sexo, tipo de tratamiento y niveles de medición, tienen diferentes valores de inicio del efecto en el plano cartesiano. Asumimos que por lo menos existen una o más variables que no coinciden en el valor de inicio del efecto.

El análisis del efecto sexo de los animales de experimentación, nos indica que existe suficiente información para no aceptar la hipótesis nula; es decir que el sexo de las unidades de análisis, producen cambios en los valores de las diferentes variables bioquímicas en estudio; por supuesto que existirán algunas que no varían.

El efecto del factor tratamiento también produce cambios en uno o más componentes de la bioquímica sanguínea cuando se evalúa los efectos de la “tasa” comparando el grupo de controles y los que recibieron los tratamientos. Estos son diferentes.

En lo referente a los niveles de medición de los efectos del tratamiento son diferentes (basal, 14 y 28 días). Deben existir valores similares.

La estimación del tamaño del efecto en el presente estudio, como es de esperar, referido a la interceptación, es elevado al igual que las mediciones en el tiempo (707-808), el factor sexo tiene un efecto medio (0.457) para los cambios en las variables dependientes, el factor tratamiento, tiene un efecto bajo (0.241); por lo que aplicar el tratamiento a las unidades de análisis es relevante.

3.2.a.2 . PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTERSUJETOS

Tabla N° 4: EFECTO INTESUJETOS MODELO CORREGIDO.

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	% DE CAMBIOS EFECTUADOS POR EFECTO DE TODOS LOS FACTORES EN CONJUNTO
Modelo corregido	Glucosa	0.000	0.378	33.33
	Creatinina	0.212	0.099	3.33
	Colesterol total	0.000	0.673	64.90
	HDL colesterol	0.001	0.285	23.33
	LDL colesterol	0.000	0.649	62.33
	Triglicéridos	0.058	0.150	8.90
	Acido úrico	0.000	0.378	33.33

Fuente: elaboración personal anexo 2 tabla N° 31

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación

Tabla N° 4, la prueba intersujetos; mide el efecto de cada uno de los factores estudiados sobre cada una de las variables de la bioquímica sanguínea. El modelo corregido, relaciona las variaciones significativas de las variables dependientes. por acción de todos los factores en conjunto. Para el caso de la glucosa esta es afectada significativamente en un 33.33% tan igual que el acido úrico , para el colesterol total un 64.9%, para el HDL colesterol 23.33% y para el LDL colesterol 62.33% , mientras que la creatinina y los triglicéridos no son afectados ($p > 0.05$).

Tabla N° 5: EFECTO INTERSUJETOS – INTERCEP

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	NIVEL DE EFECTO
Intercept	Glucosa	0.000	0.985	Elevado
	Creatinina	0.000	0.985	Elevado
	Colesterol total	0.000	0.985	Elevado
	HDL colesterol	0.000	0.932	Elevado
	LDL colesterol	0.000	0.945	Elevado
	Triglicéridos	0.000	0.937	Elevado
	Acido úrico	0.000	0.788	Elevado

Fuente: elaboración personal anexo 2 tabla N° 31

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación

Tabla N° 5, interceptación, nos informa sobre la constante del modelo, es decir, el punto donde se inician las mediciones, para poder obtener los promedios de cada variable. El valor de p nos indica que los promedios de los valores de las variables son diferentes, al inicio. El efecto del cambio en todas las variables es elevado.

Tabla N° 6: EFECTO INTERSUJETOS: SEXO

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	NIVEL DE EFECTO
Sexo	Glucosa	0.777	0.001	Despreciable
	Creatinina	0.618	0.005	Despreciable
	Colesterol total	0.005	0.136	Bajo
	HDL colesterol	0.002	0.169	Bajo
	LDL colesterol	0.000	0.223	Bajo
	Triglicéridos	0.053	0.067	Despreciable
	Acido úrico	0.023	0.090	Bajo

Fuente: elaboración personal anexo 2 tabla N° 31

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación

La tabla N° 6 nos demuestra que el factor sexo afecta los distintos tipos de colesterol y acido úrico ,a diferencia de lo que sucede con la glucosa, creatinina y triglicéridos($p > 0.05$).

Tabla N° 7: EFECTOS INTERSUJETO: TRATAMIENTO

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	NIVEL DE EFECTO
Tratamiento (300mg/Kg pc).	Glucosa	0.078	0.055	Despreciable
	Creatinina	0.052	0.067	Despreciable
	Colesterol total	0.002	0.156	Bajo
	HDL colesterol	0.347	0.016	Despreciable
	LDL colesterol	0.078	0.055	Despreciable
	Triglicéridos	0.976	0.000	Despreciable
	Acido úrico	0.700	0.003	Despreciable

Fuente: elaboración personal anexo 2 tabla N° 31

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación

Tabla N° 7, el tratamiento presenta un efecto relevante sobre los niveles de colesterol total mas no sobre sus fracciones.

Tabla N° 8: EFECTOS INTERSUJETO: MEDICION

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	NIVEL DE EFECTO
Tiempo de medición (basal, 14 y 28 días)	Glucosa	0.000	0.354	Medio
	Creatinina	0.407	0.032	Despreciable
	Colesterol total	0.000	0.631	Medio a elevado
	HDL colesterol	0.011	0.153	Bajo
	LDL colesterol	0.000	0.600	Medio a elevado
	Triglicéridos	0.063	0.096	Despreciable
	Acido úrico	0.000	0.336	Medio

Fuente: elaboración personal anexo 2 tabla N° 31

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación

Tabla N° 8, se aprecia que existen variaciones en las variables dependiente cuando hacemos las mediciones en los distintos días de estudio especialmente para el colesterol total luego para el LDL colesterol , glucosa ,acido úrico y por ultimo al HDL colesterol.

3.2.a.3. CONTRASTES PERSONALIZADOS

Tabla N° 9: CONTRASTES PERSONALIZADOS: MACHOS – HEMBRAS

RESULTADOS DEL CONTRASTE (MATRIZ k)

CONTRASTE DE DIF. MACHO HEMBRA		VARIABLE DEPENDIENTE						
		GLUCOSA	CREATININA	COLESTERO TOTAL	HDL	LDL	TRIGLICE RIDOS	AC. URICO
Nivel2–Nivel 1	Estimación del contraste	.867	.117	8.800	-6.670	12.633	-8.667	.903
	Valor hipotetizado	0	0	0	0	0	0	0
	Diferenc.(Estimado-Hipotetizado)	.867	.117	8.800	-6.670	12.633	-8.667	.903
	Error típ.	3.049	.233	2.987	1.998	3.176	4.376	.387
	Significación	.777	.618	.005	.002	.000	.053	.023
	Intervalo de Confi - Límite inferior	-5.245	-.350	2.815	-10.674	6.269	-17.437	.128
	95% de Dif. – Límite superior	6.978	.583	14.785	-2.666	18.998	.103	1.679

Fuente: elaboración personal anexo 2

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación

Tabla N° 9, se aprecia que existen diferencias significativas para el colesterol total y sus fracciones así como para el acido úrico. Este cuadro corresponde al contraste personalizado N°1 en anexos.

Tabla N° 10: CONTRASTE MULTIVARIADOS

RESULTADOS DEL CONTRASTE MULTIVARIADO						
	VALOR	F	GL DE LA HIPOTESIS	GL DEL ERROR	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL
Traza de Pillai	.457	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
Lambda de Wilks	.543	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
Traza de Hotelling	.841	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
Raíz Mayor de Roy	.841	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457

^a Estadística exacto

Interpretación

Tabla N° 10, se aprecia que si existen cambios en las variables dependientes.

3.2.a.4 SUPUESTOS DEL MODELO MATEMATICO

Tabla N° 11: SUPUESTO DE NORMALIDAD

FREQUENCY TABLE	SHAPIRO-WILK W=	P=	REFERENCIA
Glucosa	0.95476	0.02623 *	Anexo N° 2 Tabla N° 40
Creatinina	0.98268	0.55179	Anexo N° 2 Tabla N° 41
Colesterol Total	0.97269	0.19725	Anexo N° 2 Tabla N° 42
HDL	0.96178	0.05749	Anexo N° 2 Tabla N° 43
LDL	0.90648	0.00023*	Anexo N° 2 Tabla N° 44
Triglicéridos	0.94489	0.00902*	Anexo N° 2 Tabla N° 45
Ac. Úrico	0.82363	0.00000*	Anexo N° 2 Tabla N° 46

Fuente : Trabajo experimental

* Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación

Tabla N° 11, se evalúa el supuesto de normalidad, de las variables estudiadas. Utilizamos la prueba de Shapiro-Wilk (muestras menores de 50 unidades de análisis). Se observa que cumplen con este criterio, las variables creatinina, colesterol total y la HDL. Las otras variables violan el criterio de normalidad. Sin embargo este supuesto es flexible, ya que casi no afecta los valores obtenidos de la prueba F de Snedecor.

**Tabla N° 12: SUPUESTO DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS
IGUALDAD DE VARIANZAS ERROR EN TRES NIVELES
DE TRATAMIENTO, POR SEXO Y GRUPO DE TRATAMIENTO**

CONTRASTE DE LEVENE SOBRE LA IGUALDAD DE LAS VARIANZAS ERROR ^a

	F	GI 1	GI 2	SIGNIFICACIÓN
Glucosa	1.378	11	48	.214
Creatinina	2.120	11	48	.037
Colesterol Total	1.810	11	48	.078
HDL	5.516	11	48	.000
LDL	2.550	11	48	.013
Triglicéridos	3.013	11	48	.004
Ac. Úrico	3.492	11	48	.001

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Contrasta la hipótesis nula de que la varianza error de la variable Dependiente es igual a lo largo de todos los grupos

^a Diseño: Intercept+SEXO+TRATAMIE+MEDICION

Interpretación

Tabla N° 12, el valor α del estadístico de contrastación de la hipótesis F, tiene un valor $p > 0.05$; ello informa que no existen diferencias significativas producidas por el azar, demostrándose que las varianzas de los datos de los grupos de estudio son similares (estocásticas) y la procedencia de una misma población. Cumplen con el supuesto: Glucosa, colesterol total. No cumplen los demás. Ello significa que existe gran probabilidad de cometer un error tipo I y se afecte la potencia de la prueba estadística. La violación de este supuesto es también permisible por que la robustez de la prueba F no permite una distorsión muy seria.

3.2.a.5. COMPARACIONES MÚLTIPLES (basal, 14 y 28 d)

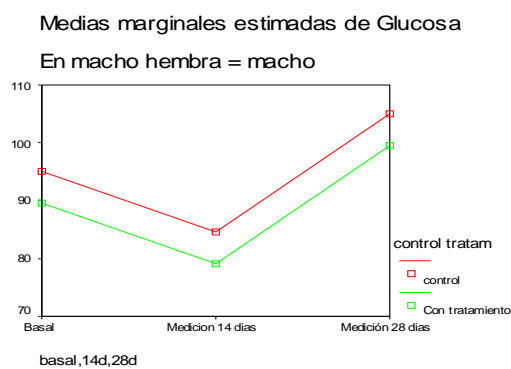
Tabla N° 13: COMPARACION MULTIPLE: GLUCOSA

VARIABLE DEPENDIENTE	(l) BASAL ,14d,28d	(j) BASAL ,14d,28d	SIGNIFICANCIA	INTERVALO DE LIMITE INFERIOR	CONFIANZA AL 95% LIMITE SUPERIOR	
Glucosa	DHS Tukey	basal	medición 14 días	0.018	1.5737	19.5663
			medición 28 días	0.027	-18.9263	-0.9337
	14 días	basal	medición 28 días	0.018	-19.5663	-1.5737
				0.000	-29.4693	-11.5037
	t de Dunnet (bilateral)	basal	medición 28 días	0.019	-18.4088	-1.4512
		medición 14 días	medición 28 días	0.000	-28.9788	-12.0212

Referencia anexos 2 tabla N° 47

Significativo ($p \leq 0.05$)

A)



B)

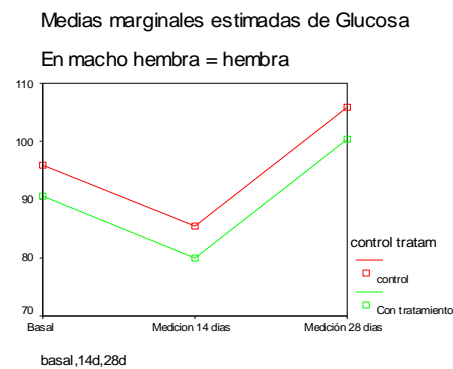


GRÁFICO N° 3: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE GLUCOSA POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA(tasa) U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de glucosa plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden a los datos que resultan de comparar ambos grupos de machos ,(control y tratamiento). Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con hembras. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable.

Interpretación

Tabla N° 13, en ambas pruebas existen diferencia significativas entre los valores encontrados en las diferentes mediciones. La única contrastación, a pesar de existir diferencia significativa ($p \leq 0.05$), en la que no se puede afirmar que existe realmente un cambio en la medición de glucosa es cuando comparamos la medición entre los 28 días y la basal por DHS Tukey debido a que en el intervalo superior se presenta error tipo 1. En el gráfico N° 3, (paneles A y B) los valores basales disminuyen a los 14 días y luego aumentan por encima del valor basal que no es del todo cierto estadísticamente (Tabla N° 13). Debe incidirse en el hecho de que el comportamiento es similar en ambos grupos experimentales, no existiendo diferencias por sexo ni por tratamiento. (Tablas N° 6 y 7).

Tabla N° 14 COMPARACION MULTIPLE: CREATININA

VARIABLE DEPENDIENTE	(i) BASAL,14d,28d	(j) BASAL,14d,28d	SIGNIFICANCIA	INTERVALO DE LIMITE INFERIOR	CONFIANZA AL 95% LIMITE SUPERIOR
DHS Tukey	basal	medición 14 días	0.569	-0.3969	0.9769
		medición 28 días	0.412	-0.3219	1.0519
Creatinina	14 días	basal	0.569	-0.9769	0.3969
	28 días	28 días	0.963	-0.6119	0.7619
t de Dunnet (bilateral)	basal	medición 28 días	0.341	-0.2824	1.0124
		medición 14 días	0.951	-0.5724	0.7224

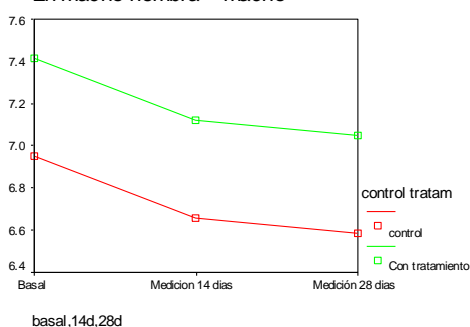
Referencia anexos 2 tabla N° 47

Significativo ($p \leq 0.05$)

A)

Medias marginales estimadas de Creatinina

En macho hembra = macho



B)

Medias marginales estimadas de Creatinina

En macho hembra = hembra

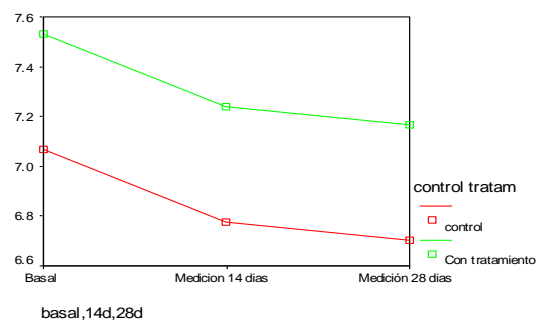


GRÁFICO N° 4: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE CREATININA POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA.(tasa) U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de creatinina plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden a los datos que resultan de comparar ambos grupos de machos (control y tratamiento). Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con hembras. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Tabla N° 14, en ambas pruebas (DHS Tukey and Dunnet) no existen diferencias significativas ($p > 0.05$) cuando se compara entre ellos los valores encontrados en las diferentes mediciones.

Gráfico N° 4, en ambos paneles (A y B) los valores de creatinina muestran similitud en su comportamiento en los grupos contrastados (control y tratados), la disminución progresiva del nivel basal que se aprecia con el transcurrir del tiempo no llega a ser estadísticamente significativa (Tabla N° 14). Además esta variable dependiente no es afectada por el factor sexo (Tabla N° 6) ni por el factor tratamiento (Tabla N° 7).

Tabla Nº 15 COMPARACION MULTIPLE : COLESTEROL TOTAL

VARIABLE DEPENDIENTE	(i) BASAL ,14d,28d	(j) BASAL ,14d,28d	SIGNIFICANCIA	INTERVALO DE LIMITE INFERIOR	CONFIANZA AL 95% LIMITE SUPEIOR	
Colesterol total	DHS Tukey	basal	medición 14 días	0.000	16.4390	34.0610
			medición 28 días	0.000	25.4390	43.0610
	14 días	basal	medición 28 días	0.000	-34.0610	-16.4390
		medición 14 días	medición 28 días	0.044	0.1890	17.8110
	t de Dunnet (bilateral)	basal	medición 28 días	0.000	25.9457	42.5543
		medición 14 días	medición 28 días	0.032	0.6957	17.3043

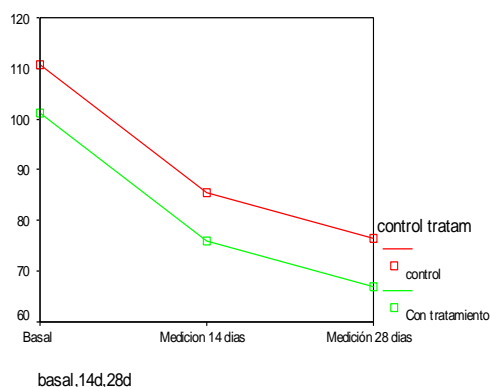
Referencia anexos 2 tabla Nº 47

Significativo ($p \leq 0.05$)

A)

Medias marginales estimadas de Colesterol Tota

En macho hembra = macho



B)

Medias marginales estimadas de Colesterol Tota

En macho hembra = hembra

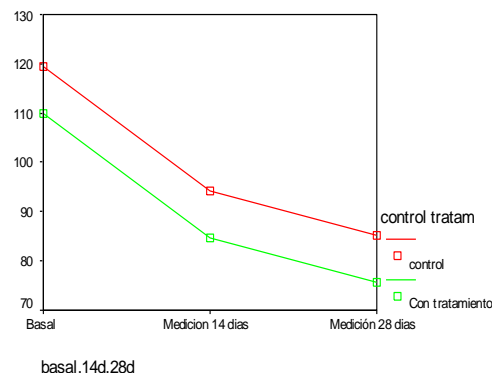


GRÁFICO Nº 5: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE COLESTEROL TOTAL POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA(tasa). U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de Colesterol Total plasmático en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden a los datos que resultan de comparar ambos grupos de machos ,(control y tratamiento). Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con hembras. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Tabla N° 15, en la prueba DHS Tukey existe diferencias significativas ($p \leq 0.05$), la comparación de la basal con las mediciones a los 14 y 28 días son diferentes, lo mismo acontece cuando se compara la medición de 14 días con la de 28 días. La comparación a la inversa igualmente tiene cambios que la hacen diferente. En la prueba de Dunnet la medición basal es diferente a la de los 28 días. en cambio la comparación de la medición de 14 días con la de 28 días, podría ser diferente; pero esta asunción no puede ser confirmada por que los limites de confianza incluye el valor de 0 en el límite inferior.

Gráfico N° 5, en el panel A y B en ambos grupos (control y tratados) los valores basales presentan una tendencia decreciente. De hecho pueden existir diferencias en cuanto al VALOR del colesterol total por el efecto leve del factor sexo (Tabla N° 6) pero todos los grupos experimentales presentan similar comportamiento de este lípido cuando son sometidos a experimentación (Tabla N° 7). Se aprecia una disminución marcada en ambos grupos control y tratado, el descenso se aprecia luego de la obtención del valor basal de colesterol total. Este descenso es mas significativo en los grupos tratados lo que se comprueba por el hecho de que el tratamiento influye sobre este parámetro (Tabla N° 15). Desde que se empieza con la administración del extracto los niveles de colesterol total disminuyen en forma significativa hasta llegar a las dos semanas de tratamiento donde el nivel de este lípido se mantiene con una baja constante (Tabla N° 15).

Tabla N° 16: COMPARACION MULTIPLE: HDL COLESTEROL

VARIABLE DEPENDIENTE	(i) BASAL ,14d,28d	(j) BASAL ,14d,28d	SIGNIFICANCIA	INTERVALO DE LIMITE INFERIOR	CONFIANZA AL 95% LIMITE SUPERIOR
DHS Tukey	basal	medición 14 días	0.101	-11.0087	0.7787
		medición 28 días	0.009	-13.4337	-1.6463
HDL colesterol	14 días	basal	0.101	-0.7787	11.0087
		28 días	0.586	-8.3187	3.4687
t de Dunnet (bilateral)	basal	medición 28 días	0.006	-13.0947	-1.9853
		medición 14 días	0.512	-7.9797	3.1297

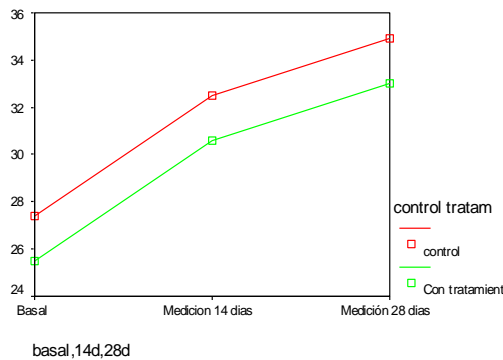
Referencia anexos 2 tabla N° 47

Significativo ($p \leq 0.05$)

A)

Medias marginales estimadas de HDL

En macho hembra = macho



B)

Medias marginales estimadas de HDL

En macho hembra = hembra

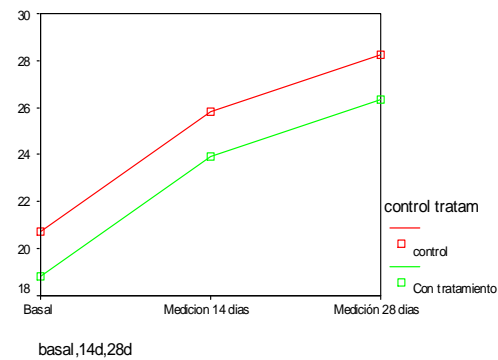


GRÁFICO N° 6: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE HDL-COLESTEROL POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA.(tasa) U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de HDL colesterol plasmático en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden a los datos que resultan de comparar ambos grupos de machos,(control y tratamiento). Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con hembras. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente

Interpretación

Tabla N° 16, en la prueba DHS Tukey la medición basal de HDL colesterol no difiere de la obtenida a los catorce días pero si de la obtenida a los 28 días, además no existe diferencia al comparar los dosages obtenidos a 14 con los 28 días. Iguales datos aporta la prueba de Dunnet.

Gráfico N° 6, paneles A y B ,en ambos grupos contrastados los valores basales de HDL colesterol presentan una tendencia ascendente .De hecho pueden existir diferencias en cuanto al VALOR del HDL-colesterol por el efecto leve del factor sexo (Tabla N° 6) pero todos los grupos experimentales presentan similar comportamiento de esta fracción lipídica cuando son sometidos a experimentación .Se aprecia un incremento marcado en ambos grupos control y tratado, este ascenso se da luego de la obtención del valor basal del HDL- colesterol, y aparentemente es mayor en los grupos control probablemente por ser mas alto su nivel de colesterol total a causa de una mayor cantidad de LDL-Colesterol (Gráfico N° 7) pero al final la menor subida del HDL colesterol resultó ser mas efectiva en el grupo tratado cuando la relacionamos con los niveles de colesterol plasmático determinados. Por otro lado el factor tratamiento no influye sobre este parámetro (Tabla N° 7) pero a pesar de esto las pruebas de DHS Tukey y Dunnet reportan una diferencia estadísticamente significativa cuando comparan el valor basal de HDL colesterol ,que es menor, con la medición a los 28 días (Tabla N° 16).

Tabla N° 17 COMPARACION MULTIPLE: LDL COLESTEROL

VARIABLE DEPENDIENTE	(i) BASAL ,14d,28d	(j) BASAL ,14d,28d	SIGNIFICANCIA	INTERVALO DE LIMITE INFERIOR	CONFIANZA AL 95% LIMITE SUPEIOR	
LDL colesterol	DHS Tukey	basal	medición 14 días	0.000	18.7812	37.5188
			medición 28 días	0.000	23.2312	41.9688
	t de Dunnet (bilateral)	14 días	basal	0.000	-37.5188	-18.7812
			28 días	0.491	-4.9188	13.8188
	t de Dunnet (bilateral)	basal	medición 28 días	0.000	23.7701	41.4299
		medición 14 días	medición 28 días	0.417	-4.3799	13.2799

Referencia anexos 2 tabla N° 47

Significativo ($p \leq 0.05$)

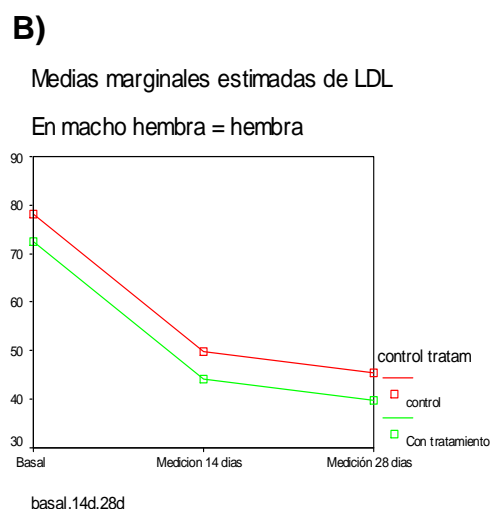
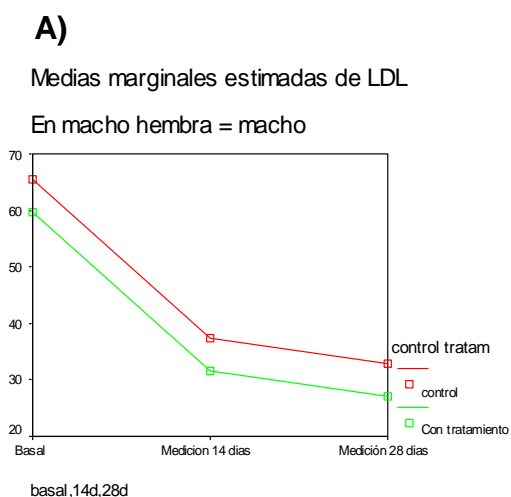


GRÁFICO N° 7 :COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE LDL-COLESTEROL POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA.(tasa) U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de LDL colesterol plasmático en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden a los datos que resultan de comparar ambos grupos de machos ,(control y tratamiento). Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con hembras. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Tabla N° 17, en la prueba DHS Tukey la comparación de la medición basal con las mediciones a los 14 y 28 días son diferentes, similar hecho sucede con el colesterol total. La comparación de los valores a los 14 con la de 28 días no es significativa; por lo tanto no existe diferencia. Comportamiento aparentemente disímil al encontrado en el colesterol total, pero esta información aclara la duda sembrada en la interpretación del colesterol total plasmático; donde se podría pensar que si existe diferencia entra las mediciones a los 14 y 28 días. .

En la prueba de Dunnet la medición basal es diferente con la de 28 días, pero no existe diferencia al comparar los 14 días con la de los 28 días.

Gráfico N° 7, en el panel A y B del presente gráfico, en ambos grupos, los valores basales de LDL colesterol presentan un comportamiento descendente que se correlaciona con el colesterol total .De hecho pueden existir diferencias en cuanto al VALOR del LDL-colesterol por el efecto leve del factor sexo (Tabla N° 6) pero todos los grupos experimentales presentan similar comportamiento de esta fracción lipídica cuando son sometidos a experimentación .Se aprecia un descenso marcado en ambos grupos control y tratado, el descenso se aprecia luego de la obtención del valor basal del LDL-colesterol. Este descenso es significativamente (Tabla N° 17) mas notorio en los grupos tratados pero hay que considerar el hecho de que el tratamiento no influye estadísticamente sobre este parámetro (Tabla N° 7) lo que nos debe hacer pensar que influyen además otros factores (Tabla N° 4).

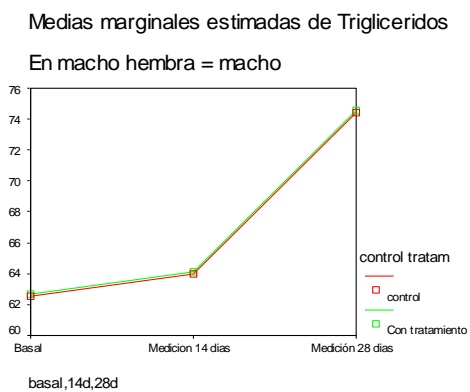
Tabla N° 18 COMPARACION MULTIPLE: TRIGLICÉRIDOS

VARIABLE DEPENDIENTE	(i) Basal ,14d,28d	(j) BASAL ,14d,28d	SIGNIFICANCIA	INTERVALO DE LIMITE INFERIOR	CONFIANZA AL 95% LIMITE SUPEIOR	
Triglicéridos	DHS Tukey	basal	medición 14 días	0.960	-14.3602	11.4602
			medición 28 días	0.078	-24.7602	1.0602
	t de Dunnet (bilateral)	14 días	basal	0.960	-11.4602	14.3602
			28 días	0.137	-23.3102	2.5102
	t de Dunnet (bilateral)	basal	medición 28 días	0.057	-24.0177	0.3177
		medición 14 días	medición 28 días	0.103	-22.5677	1.7677

Referencia anexos 2 tabla N° 47

Significativo ($p \leq 0.05$)

A)



B)

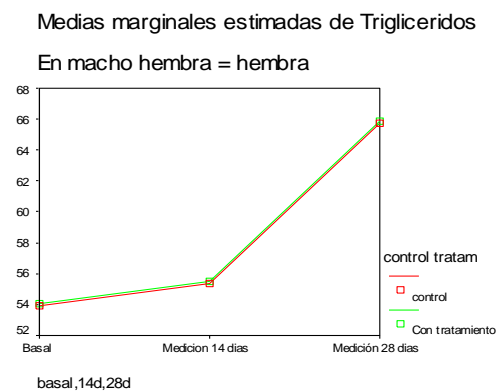


GRÁFICO N° 8: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE TRIGLICERIDOS POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA.(tasa) U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de triglicéridos plasmático en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden a los datos que resultan de comparar ambos grupos de machos, (control y tratamiento). Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con hembras. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.....

Interpretación

Tabla N° 18, en ambas pruebas estadísticas (DHS Tukey and Dunnet) no se encuentra diferencias. En el gráfico N° 8 (panel A y B) notamos igual comportamiento, en los grupos tratado y control, de la variable dependiente triglicérido. Esta no esta influenciada por el factor sexo (Tabla N° 6), ni por el tratamiento (Tabla N° 7). En mención a este segundo punto el comportamiento de esta variable es igual en ambos grupos experimentales , apreciándose un leve incremento a los 14 días para aumentar en forma mas intensa al final del estudio pero esta variación no llega a ser estadísticamente significativa (Tabla N° 18).

Tabla N° 19 COMPARACION MULTIPLE: ACIDO URICO

VARIABLE DEPENDIENTE	(i) basal ,14d,28d	(j) basal ,14d,28d	SIGNIFICANCIA	INTERVALO DE LIMITE INFERIOR	CONFIANZA AL 95% LIMITE SUPERIOR
DHS Tukey	basal	medición 14 días	0.000	-3.4914	-1.2086
		medición 28 días	0.625	-1.5814	0.7014
Acido úrico	14 días	basal	0.000	1.2086	3.4914
		28 días	0.000	0.7686	3.0514
t de Dunnet (bilateral)	basal	medición 28 días	0.553	-1.5157	0.6357
		medición 14 días	0.000	0.8343	2.9857

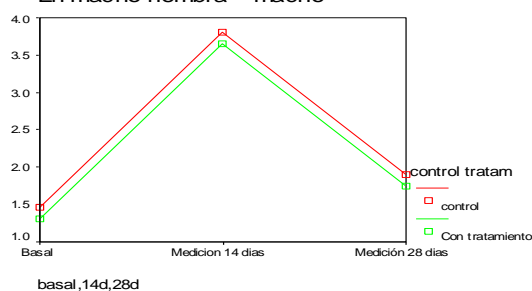
Referencia anexos 2 tabla N° 47

Significativo ($p \leq 0.05$)

A)

Medias marginales estimadas de Ac urico

En macho hembra = macho



B)

Medias marginales estimadas de Ac urico

En macho hembra = hembra

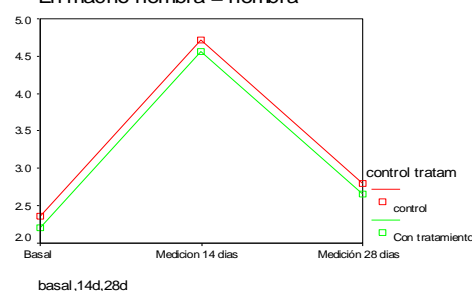


GRÁFICO N° 9: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE ACIDO ÚRICO POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA.(tasa) U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de ácido úrico plasmático en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden a los datos que resultan de comparar ambos grupos de machos ,(control y tratamiento). Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con hembras. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Tabla N° 19, en ambas pruebas (DHS Tukey and Dunnet) no existe diferencia con los datos comparados al inicio y final del experimento ni entre los 14 y 28 días pero si cuando se comparan los valores basales con la medición a los 14 días.

Gráfico N° 9 ,(panel A y B) los valores control y de los tratados, se encuentran muy contiguos. Estos alcanzan los valores más altos a los 14 días para luego decrecer a los 28 días, a cifras muy próximas a las basales. Este incremento presentado a mitad del experimento es significativo (Tabla N° 19) y predomina en el grupo control. El factor sexo tiene influencia muy baja (tabla N° 6) sobre esta variable mas no el tratamiento (Tabla N° 7).

En síntesis, en los resultados del contraste de tres niveles de medición la variable dependiente que se encuentra afectada directamente por el factor tratamiento es el colesterol total plasmático (Ct), un lípido que desempeña variadas funciones incluyendo ser componente de las membranas celulares ,precursor de hormonas esteroideas ,precursor de ácidos biliares y de vitamina D. Sabido es que la mayor fuente de colesterol en el organismo lo produce el mismo y no esta relacionado con la ingesta de la dieta. Y este nivel de colesterol plasmático es el resultado de la acción de mecanismos reguladores que tratan de equilibrar la cantidad de colesterol que el organismo fabrica diariamente y el que ingerimos del que se excreta en la bilis o sales biliares. Al fracasar este mecanismo regulador el colesterol plasmático se eleva aumentando el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular especialmente coronariopatía, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. De hecho la cantidad de colesterol medido después del tratamiento con la planta en estudio ha descendido indicativo que este mecanismo regulador trabaja óptimamente gracias a una buena función y eficaz excreción hepática , toda vez que el HDL- colesterol se eleva significativamente (Tabla N° 16) a pesar que el factor tratamiento no lo afecta directamente (Tabla N° 7)

3.2.b. CONTRASTE DE DOS NIVELES DE MEDICIÓN

3.2.b.1. Prueba de los contrastes multivariados	47
3.2.b.2. Prueba de los efectos intersujetos	48
3.2.b.3. Contrastes personalizados	51
3.2.b.4. Supuestos del modelo matemático	52
3.2.b.5. Comparación basal con los 28 días	54

3.2.b.1. PRUEBA DE CONTRATOS MULTIVARIADOS
Tabla Nº 20: CONTRASTES MULTIVARIADOS DE DOS NIVELES
DE MEDICION

EFFECTO		VALOR	F	GI DE LA HIPÓTESIS	GI DEL ERROR	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL
Intercept	Traza de Pillai	.999	3411.055 ^a	11.000	26.000	.000	.999
	Lambda de Wilks	.001	3411.055 ^a	11.000	26.000	000	.999
	Traza de Hotelling	1455.831	3411.055 ^a	11.000	26.000	000	.999
	Raiz mayor de Roy	1455.831	3411.055 ^a	11.000	26.000	000	.999
Sexo	Traza de Pillai	.632	4.065 ^a	11.000	26.000	000	.632
	Lambda de Wilks	.368	4.065 ^a	11.000	26.000	002	.632
	Traza de Hotelling	1.720	4.065 ^a	11.000	26.000	002	.632
	Raiz mayor de Roy	1.720	4.065 ^a	11.000	26.000	002	.632
Tratamie	Traza de Pillai	.705	5.659 ^a	11.000	26.000	002	.705
	Lambda de Wilks	.295	5.659 ^a	11.000	26.000	000	.705
	Traza de Hotelling	2.394	5.659 ^a	11.000	26.000	000	.705
	Raiz mayor de Roy	2.394	5.659 ^a	11.000	26.000	000	.705
Medición	Traza de Pillai	.487	2.246 ^a	11.000	26.000	000	.487
	Lambda de Wilks	.513	2.246 ^a	11.000	26.000	004	.487
	Traza de Hotelling	.950	2.246 ^a	11.000	26.000	004	.487
	Raiz mayor de Roy	.950	2.246 ^a	11.000	26.000	004	.487

a. Estadístico exacto

b. Diseño: intercept+SEXO+TRATAMIE+MEDICION

Interpretación:

La interceptación tiene un valor α significativo, demostrando que los puntos de interceptación de los valores de las abscisas y ordenadas tiene orígenes diferentes.

El factor sexo asociado a las variables estudiadas, produce cambios en todos o en alguno de los valores. Es decir el factor sexo de las ratas influye cambiando los valores de las variables.

El grupo de unidades de análisis de control y el grupo con tratamiento, tiene valores diferentes de variables dependientes.

El factor tratamiento también presenta diferencia significativa, indicativo que existe variación en las variables dependientes por la administración de la *Proustia berberidifolia* (tasa).

El factor medición, que resulta ser la evaluación de los efectos de la “tasa” en diferentes periodos de tiempo; en este bloque de análisis (basal y los 28 días);

nos indica que el factor tiempo produce variaciones en los valores de las variables dependientes.

En cuanto a la estimación del tamaño del efecto, la interceptación tiene un efecto elevado (0.999), el sexo tiene un efecto entre medio y elevado (0.632). Igualmente la asignación de los tratamientos es medio y elevado (0.705). En los tiempos de medición el tamaño del efecto es bajo a medio (0.487)

3.2.b.2. PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTERSUJETOS

Tabla Nº 21 : EFECTO INTESUJETOS MODELO CORREGIDO

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	F	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	% DE CAMBIOS EFECTUADOS POR EFECTO DE TODOS LOS FACTORES EN CONJUNTO
Modelo corregido	BUN	1.238	.310	.094	1.8
	Urea	2.145	.112	.152	8.1
	Bilirrubina total	3.891	.017	.245	18.2
	Bilirrubina directa	.440	.725	.035	4.5
	Bilirrubina indirecta	6.345	.001	.348	29.1
	TGP (transaminasa)	11.912	.000	.498	45.6
	TGO (transaminasa)	1.590	.209	.117	4.3
	Fosfatasa alcalina	1.952	.139	.140	6.1
	Proteínas totales	.563	.643	.045	3.5
	Albumina	1.395	.260	.104	3.0
	Amilasa	3.933	.016	.247	18.4

Fuente anexo 3 tabla Nº 56

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación:

Tabla Nº 21, La prueba intersujetos; mide el efecto de cada uno de los factores estudiados sobre cada una de las variables de la bioquímica sanguínea. El modelo corregido, relaciona las variaciones significativas de las variables dependientes por acción de todos los factores en conjunto. Se producen cambios ($p \leq 0.05$) en las variables Bilirrubina total, Bilirrubina indirecta, transaminasa glutámico pirúvica (TGP), amilasa. El tamaño del efecto es bajo (18.2%) bajo a medio (29.5%) ,medio (45.6%),y bajo (18.4%) respectivamente.

Tabla N° 22: EFECTO INTESUJETOS INTERCEPTACION

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	NIVEL DE EFECTO
INTERCEPT	BUN	.000	.968	Elevado
	Urea	.000	.976	Elevado
	Bilirrubina total	.000	.904	Elevado
	Bilirrubina directa	.000	.892	Elevado
	Bilirrubina indirecta	.000	.824	Elevado
	TGP	.000	.904	Elevado
	TGO	.000	.962	Elevado
	Fosfatasa alcalina	.000	.967	Elevado
	Proteínas totales	.000	.966	Elevado
	Albumina	.000	.986	Elevado
	Amilasa	.000	.999	Elevado

Fuente anexo 3 tabla N° 56

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación:

Tabla N° 22 La interceptación, nos informa sobre la constante del modelo, es decir, el punto donde se inician las mediciones, para poder obtener los promedios de cada variable. El valor de p nos indica que los promedios de los valores de las variables son diferentes al inicio. El efecto del cambio en todas las variables es elevado pues sus valores eta al cuadrado parcial se encuentran entre 0.824 y 0.999.

Tabla N°23: EFECTO INTESUJETOS TRATAMIENTO

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	NIVEL DE EFECTO
Tratamiento (300mg/Kg pc).	BUN	.672	.005	No afectado
	Urea	.797	.002	No afectado
	Bilirrubina total	.511	.012	No afectado
	Bilirrubina directa	.955	.000	No afectado
	Bilirrubina indirecta	.279	.032	No afectado
	TGP	.000	.335	Bajo a medio
	TGO	.347	.025	No afectado
	Fosfatasa alcalina	.072	.087	No afectado
	Proteínas totales	.230	.040	No afectado
	Albumina	.425	.018	No afectado
	Amilasa	.563	.009	No afectado

Fuente anexo 3 tabla N° 56

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación:

Tabla N° 23, El tratamiento presenta un efecto relevante sobre los niveles TGP

Tabla N° 24: EFECTO INTESUJETOS SEXO

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	NIVEL DE EFECTO
SEXO	BUN	.08	.083	No afectado
	Urea	.232	.39	No afectado
	Bilirrubina total	.203	.045	No afectado
	Bilirrubina directa	.576	.009	No afectado
	Bilirrubina indirecta	.100	.073	No afectado
	TGP	.000	.304	Bajo a medio
	TGO	.817	.002	No afectado
	Fosfatasa alcalina	.636	.006	No afectado
	Proteínas totales	.988	.000	No afectado
	Albumina	.694	.004	No afectado
	Amilasa	.002	.236	Bajo

Fuente anexo 3 tabla N° 56

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación:

Tabla N° 24 nos demuestra que el factor sexo afecta las variables TGP y amilasa El tamaño del efecto es de bajo a medio para la primera variable y bajo para la segunda.

Tabla N° 25: EFECTO INTESUJETOS MEDICION

FUENTE	VARIABLES DEPENDIENTES	SIGNIFICACIÓN	ETA AL CUADRADO PARCIAL	NIVEL DE EFECTO
Tiempo de Medición (basal y 28 días)	BUN	.593	.008	No afectado
	Urea	.033	.120	Bajo
	Bilirrubina total	.004	.210	Bajo
	Bilirrubina directa	.324	.027	No afectado
	Bilirrubina indirecta	.000	.294	Bajo a medio
	TGP	.178	.050	No afectado
	TGO	.059	.096	No afectado
	Fosfatasa alcalina	.148	.057	No afectado
	Proteínas totales	.660	.005	No afectado
	Albumina	.074	.086	No afectado
	Amilasa	.570	.009	No afectado

Fuente anexo 3 tabla N° 56

diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación:

Tabla N° 25, las mediciones varían por su influjo la urea en forma baja, bilirrubina total de manera baja y la bilirrubina indirecta de una manera entre baja y media.

3.2.b.3. CONTRASTES PERSONALIZADOS

Tabla N° 26 CONTRASTE CONTROL TRATAMIENTO

RESULTADOS DEL CONTRASTE MATRIZ K

CONTRASTE DE CONTROL TRATAM	VARIABLE DEPENDIENTE										
	BUN	UREA	BILI TOT	BILI DIRECTA	BILI INDIRECTA	TGP	TGO	FA	PROT. TOT	ALB	AMS
Nivel2-Nivel1											
Estimación del contraste	.669	-.773	-.448	600E-02	-.662	85.675	-3.505	-62.470	-3.19	-.120	6.520
Valor hipotizado	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dif. (estimado – hipótesis)	.669	-.773	-.448	600E-02	-.662	85.675	-3.505	-62.470	-3.19	-.120	6.250
Error tip.	1.567	2.984	.675	.283	.602	20.113	3.682	33.669	.261	.149	10.716
Significación	.672	.797	.511	.955	.279	0.000	.347	.072	.230	.425	.563
Intervalo de co Límite inferior	-2.509	-6.825	-1.818	-.558	-1.882	44.884	-10.974	-130.754	-.849	-.421	-15.482
95% para dife Límite superior	3.848	5.279	.922	.590	.559	126.466	3.963	5.814	.211	.181	27.982

Fuente: Anexo 3

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación

Tabla N° 26 Los resultados del contraste personalizado demuestran que la TGP muestra diferencia significativa por la administración de la Tasa. El contraste personalizado que mejor explica el modelo matemático es el N° 2.

TABLA N° 27 CONTRASTE MULTIVARIADO

RESULTADOS DEL CONTRASTE MULTIVARIADO

	VALOR	F	GI DE LA HIPOTESIS	GI DEL ERROR	SIGNIFICACION	ETA DEL CUADRADO PARCIAL
Traza de Pillai	.705	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
Lambda de Wilks	.295	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
Traza de Hotelling	2.394	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
Raiz mayor de Roy	2.394	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705

a. Estadístico exacto

Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación: Tabla N° 27, se aprecia que si existen cambios.

3.2.b.4. SUPUESTOS DEL MODELO MATEMÁTICO

Tabla N° 28: SUPUESTO DE NORMALIDAD

FREQUENCY TABLE	SHAPIRO-WILK W=	P=	REFERENCIA
BUN	0.98725	0.92539	Anexo N° 3 Tabla N°64
Urea	0.95542	0.11656	Anexo N° 3 Tabla N°65
Bilirrubina total	0.81485	0.00001*	Anexo N° 3 Tabla N°66
Bilirrubina directa	0.94337	0.04497*	Anexo N° 3 Tabla N°67
Bilirrubina indirecta	0.90315	0.00236*	Anexo N° 3 Tabla N°68
TGO	0.90730	0.00314*	Anexo N° 3 Tabla N°69
TGP	0.93890	0.03176*	Anexo N° 3 Tabla N°70
Fosfatasa alcalina	0.94178	0.03971*	Anexo N° 3 Tabla N°71
Proteína total (Pt)	0.92998	0.01608*	Anexo N° 3 Tabla N°72
Albumina (Alb)	0.92558	0.01158*	Anexo N° 3 Tabla N°73
Amilasa (AMS)	0.90810	0.00332*	Anexo N° 3 Tabla N°74

Fuente : Trabajo experimental

* Diferencia significativa ($p \leq 0.05$)

Interpretación

Tabla N° 28, cumplen con los supuestos de normalidad: BUN y la úrea sérica. No las cumplen bilirrubinas : bIL total, Bil dir, bil indir, FA , TGO, TGP, Pt , Alb, y AMS.

**Tabla N° 29: SUPUESTO DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS
IGUALDAD DE VARIANZAS ERROR EN DOS NIVELES DEL
TRATAMIENTO, POR SEXO Y GRUPO DE TRATAMIENTO**

CONTRASTE DE LEVENE SOBRE LA IGUALDAD DE LAS VARIANZAS ERROR ^a				
	F	G1	G2	SIGNIFICACIÓN
BUN	1.529	7	32	.193
Urea	1.070	7	32	.405
Bilirrubina. Total	4.001	7	32	.003
Bilirrubina. Directa	2.716	7	32	.025
Bilirrubina. Indirecta	3.569	7	32	.006
TGP	1.249	7	32	.306
TGO	.879	7	32	.534
Fosfatasa Alcalina	1.329	7	32	.269
Proteínas. Totales	1.044	7	32	.421
Albúmina	2.577	7	32	.032
Amilasa	5.007	7	32	.001

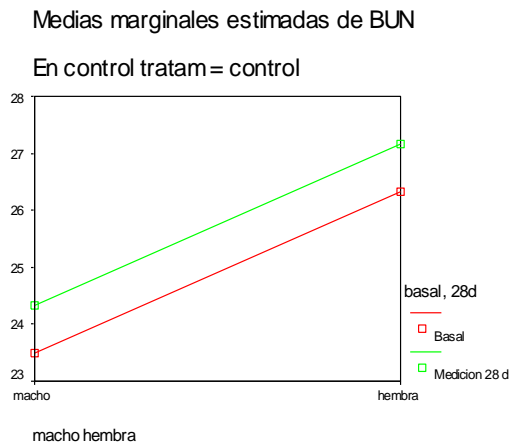
Contrasta la hipótesis nula de que la varianza error de la variable dependiente es igual a lo largo de todos los grupos
Diseño: Intercept+SEXO+TRATAMIE+MEDICIÓN

Interpretación

Tabla N° 29, cumplen con la similitud de varianzas de error, BUN, úrea, TGP, TGO, Fosfatasa alcalina, Prot. totales. Ellos nos prueban que estas variables son comparables y proviene de una misma población; es decir tienen una reducción confiable del error tipo I. En estas variables las asunciones de la contrastación de la hipótesis nula son realmente verdaderas. Con las variables Bilirrubina total, Bilirrubina directa, Bilirrubina indirecta, albúmina y amilasa, que violan las condiciones del modelo matemático, se debe tener cuidado en la contrastación de la hipótesis operativas sin olvidar la flexibilidad de esta prueba no actuando de manera igual con el supuesto de la independencia

3.2.b.5. COMPARACIONES BASAL Y 28 DIAS

A)



B)

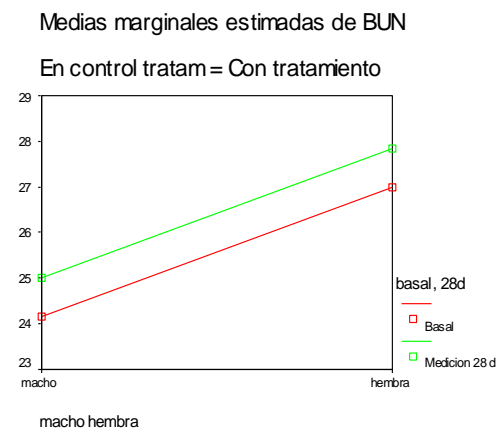


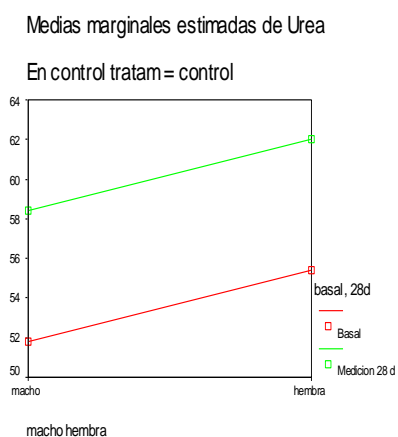
GRÁFICO N° 10: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE BUN POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de BUN plasmático en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento del BUN en los grupos control macho y hembra. Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico N°10, en el panel A los valores basales del BUN, en ambos sexos, son menores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los 2 días de prueba mayores en las hembras que en los machos. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son mayores que en el panel A. Por otro lado existe una tendencia, que no llega a ser significativa (Tabla N° 26), a subir el BUN en ambos sexos no influenciado por efecto del factor sexo (Tabla N° 24) y ni por efecto del tratamiento con la "tasa" (Tabla N° 23).

A)



B)

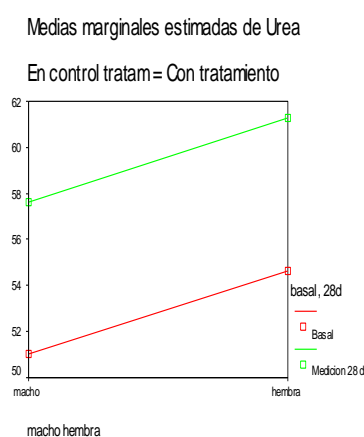


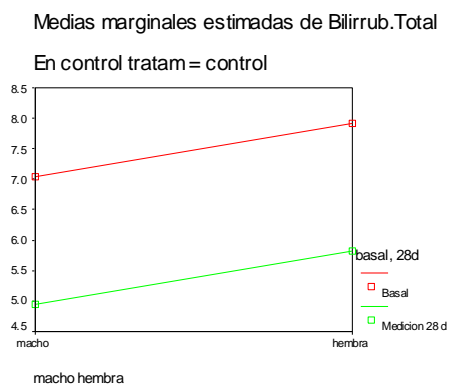
GRÁFICO N° 11: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE UREA POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de urea plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento de la urea en los grupos control macho y hembra. Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico N° 11, en el panel A los valores basales de urea, en ambos sexos, son menores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los 2 días de prueba mayores en las hembras que en los machos. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son menores que en el panel A. Por otro lado existe una tendencia que no llega a ser significativa (Tabla N° 26) de subir la urea en ambos sexos pero no por la administración de la *Proustia berberidifolia* (tasa) (Tabla N° 23).

A)



B)

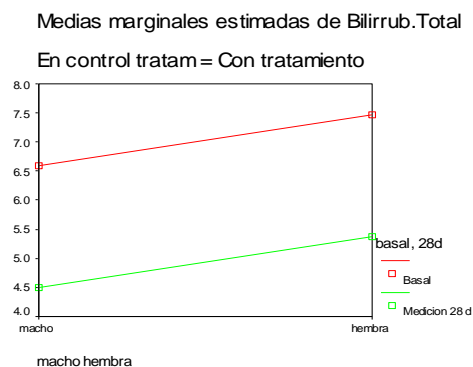


GRÁFICO N° 12: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE BILIRRUBINA TOTAL POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de Bilirrubina total plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento de la Bilirrubina total en los grupos control macho y hembra. Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico N° 12, en el panel A los valores basales de bilirrubina total, en ambos sexos son mayores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los 2 días de prueba mayores en las hembras que en los machos. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son menores que en el panel A. Esta tendencia a bajar la bilirrubina total en ambos sexos se da por factores adicionales a la administración del tratamiento con la “tasa” (Tabla N° 21).

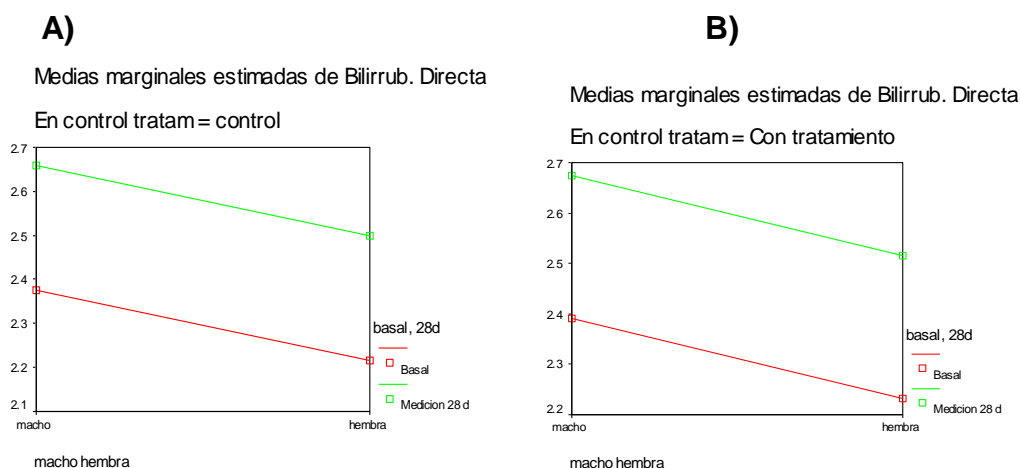


GRÁFICO N° 13: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE BILIRRUBINA DIRECTA POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de Bilirrubina directa plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento de la Bilirrubina directa en los grupos control macho y hembra. Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

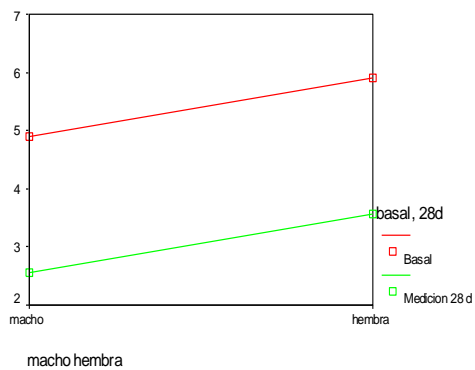
Interpretación

Gráfico N° 13, en el panel A los valores basales de bilirrubina directa, en ambos sexos, son menores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los 2 días de prueba mayores en los machos que en los hembras. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son mayores que en el panel A. Por otro lado existe una tendencia a subir la bilirrubina directa en ambos sexos pero no es significativa (Tabla N° 26).

A)

Medias marginales estimadas de Bilirrub. Indirecta

En control tratam = control



B)

Medias marginales estimadas de Bilirrub. Indirecta

En control tratam = Con tratamiento

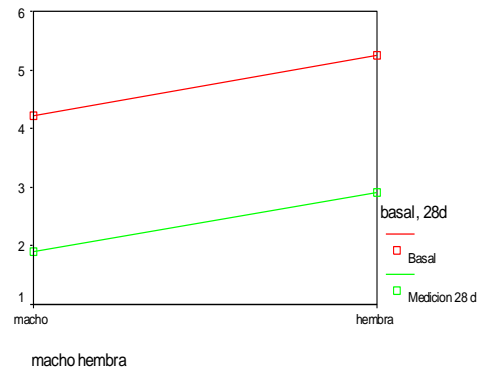


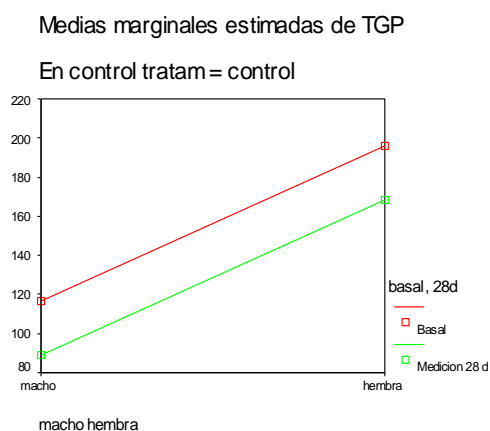
GRÁFICO N° 14: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE BILIRRUBINA INDIRECTA POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de Bilirrubina indirecta plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento de la Bilirrubina indirecta en los grupos control macho y hembra . Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico N° 14, en el panel A los valores basales de bilirrubina indirecta, en ambos sexos, son mayores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los 2 días de prueba mayores en las hembras que en los machos comportamiento muy similar a lo ocurrido con la bilirrubina total. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son menores que en el panel A. Por otro lado existe una tendencia no significativa (Tabla N° 26) a bajar la bilirrubina indirecta en ambos sexos que es influenciada por otros factores distintos al sexo (Tabla N° 24) y tratamiento (Tabla N° 23).

A)



B)

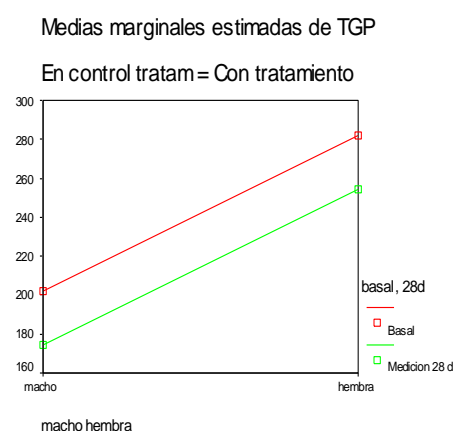


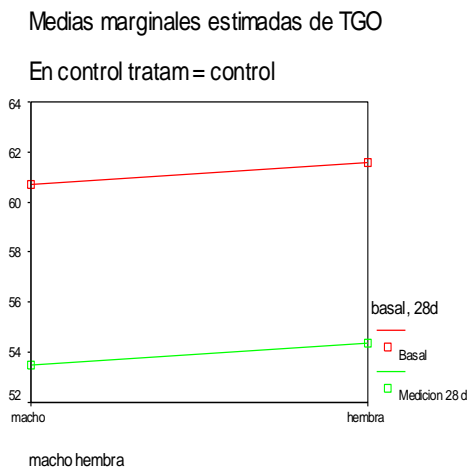
GRÁFICO N° 15: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP) POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de TGP plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento del TGP en los grupos control macho y hembra. Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico N° 15, en el panel A los valores basales de TGP, en ambos sexos, son mayores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los dos días de prueba mayores en las hembras que en los machos. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son mayores que en el panel A. Por otro lado existe un descenso significativo de TGP en ambos sexos (Tabla N° 26) por efecto del factor tratamiento con la “tasa” (Tabla N° 23) y el factor sexo (Tabla N° 24).

A)



B)

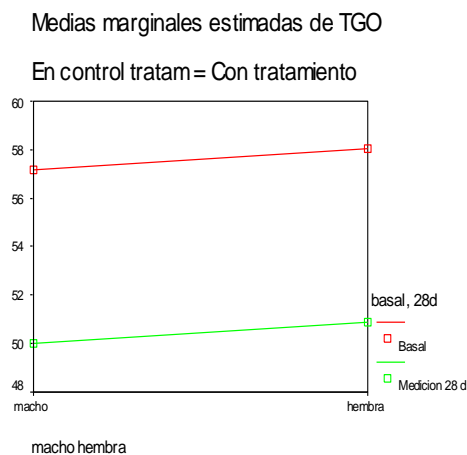


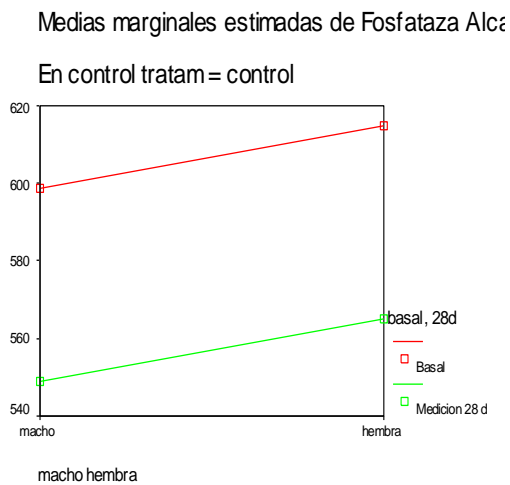
GRÁFICO N° 16: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE TRANSAMINASA GLUTAMICOOXALACETICA (TGO) POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de TGO plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento del TGO en los grupos control macho y hembra . Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico N° 16, en el panel A los valores basales de TGO, en ambos sexos, son mayores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los 2 días de prueba mayores en las hembras que en los machos En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son menores que en el panel A. Por otro lado existe una tendencia no significativa (Tabla N° 26) a bajar la TGO en ambos sexos.

A)



B)

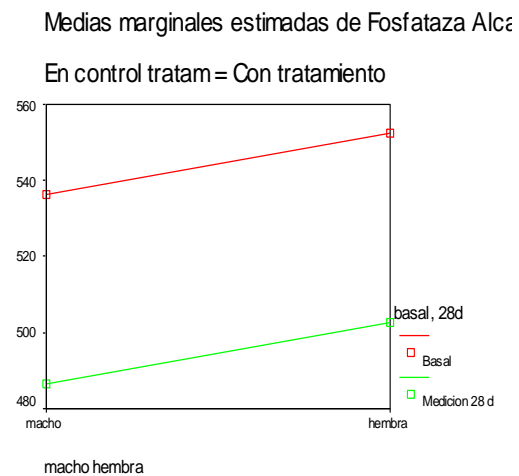


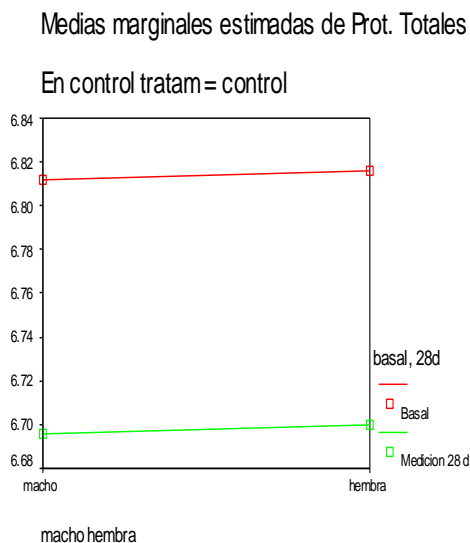
GRÁFICO N° 17: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE FOSFATASA ALCALINA POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de fosfatasa alcalina plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento de fosfatasa alcalina en los grupos control macho y hembra. Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico N° 17, en el panel A los valores basales de fosfatasa alcalina (FA), en ambos sexos, son mayores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los 2 días de prueba mayores en las hembras que en los machos. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son menores que en el panel A. Por otro lado existe una tendencia que no llega a ser significativa (Tabla N° 26) a bajar la FA en ambos sexos.

A)



B)

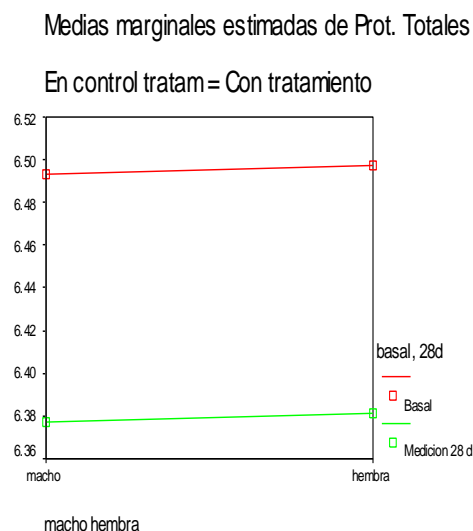


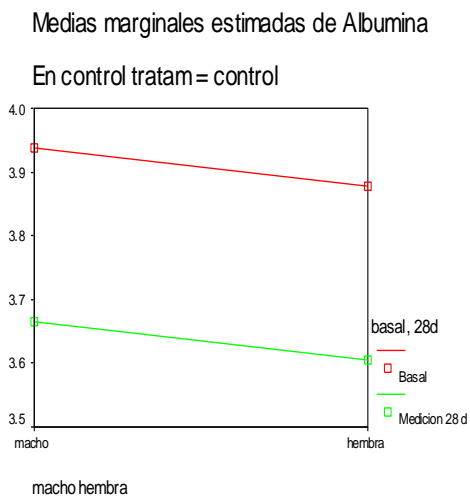
GRÁFICO Nº 18: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE PROTEÍNAS TOTALES POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de proteínas totales plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento de proteínas totales en los grupos control macho y hembra. Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico Nº 18, En el panel A los valores basales de proteínas totales, en ambos sexos, son mayores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los dos días de prueba muy parecidos en las hembras que en los machos. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son menores que en el panel A. Por otro lado este descenso no es significativo (Tabla Nº 26) lo que indica que la planta en estudio no afecta la síntesis de proteínas totales del hígado.

A)



B)

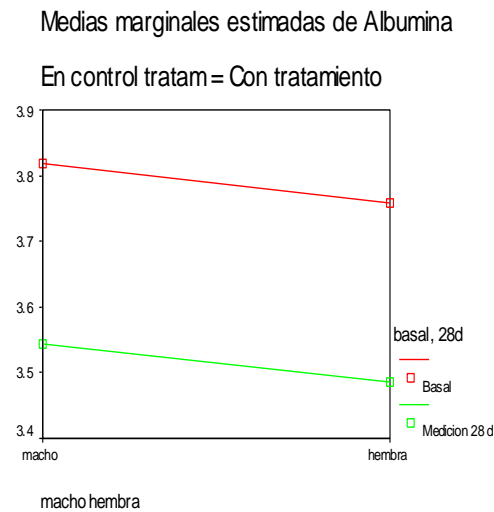


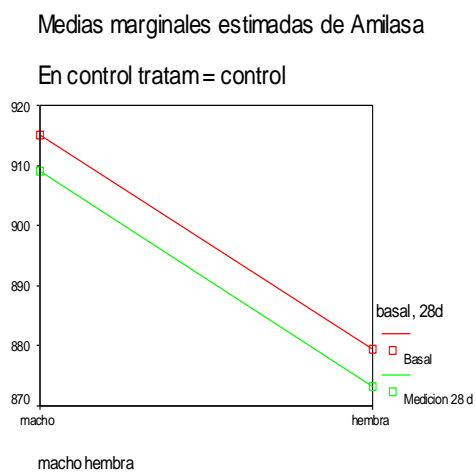
GRÁFICO Nº 19: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE ALBÚMINA POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de albúmina plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento de albúmina en los grupos control macho y hembra. Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico Nº 19, en el panel A los valores basales de albúmina, en ambos sexos, son mayores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los dos días de prueba mayores en los machos que en las hembras. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son menores que en el panel A. Por otro lado esa tendencia a bajar la albúmina es insignificante (Tabla Nº 26).

A)



B)

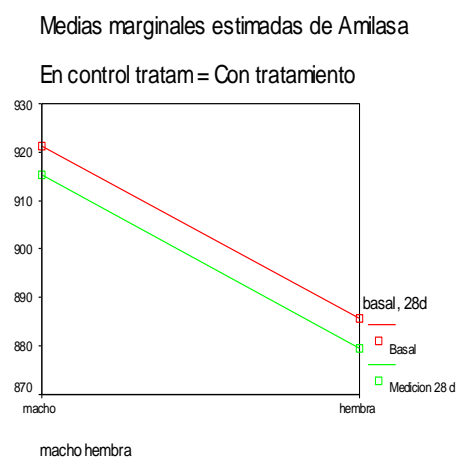


GRÁFICO N° 20: COMPORTAMIENTO DE LA VARIABLE DEPENDIENTE AMILASA POS ADMINISTRACIÓN DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) CON DOSIS REPETIDAS. U:N:J:B:G. TACNA

Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de amilasa plasmática en las ratas de experimentación. A grupos de 5 ratas hembras y 5 ratas machos se les administra el extracto en estudio. Los datos que se muestran en el panel A corresponden al comportamiento de amilasa en los grupos control macho y hembra. Los datos que se muestran en el panel B corresponden a su similar pero con grupos machos y hembras tratados. Todos los datos denotan similitud en el comportamiento de esta variable dependiente.

Interpretación

Gráfico N° 20, en el panel A los valores basales de amilasa, en ambos sexos, son mayores que los obtenidos a los 28 días, siendo los valores dosados en los dos días de prueba mayores en los machos que en las hembras lo que reafirma el hecho que el factor sexo afecta los niveles de amilasa. En el panel B se observa lo mismo con la diferencia que las medias marginales de la plantilla maestra de cálculo son mayores que en el panel A. Por otro lado existe una tendencia a bajar la amilasa que no llega a ser significativa (tabla N° 26) en ambos sexos.

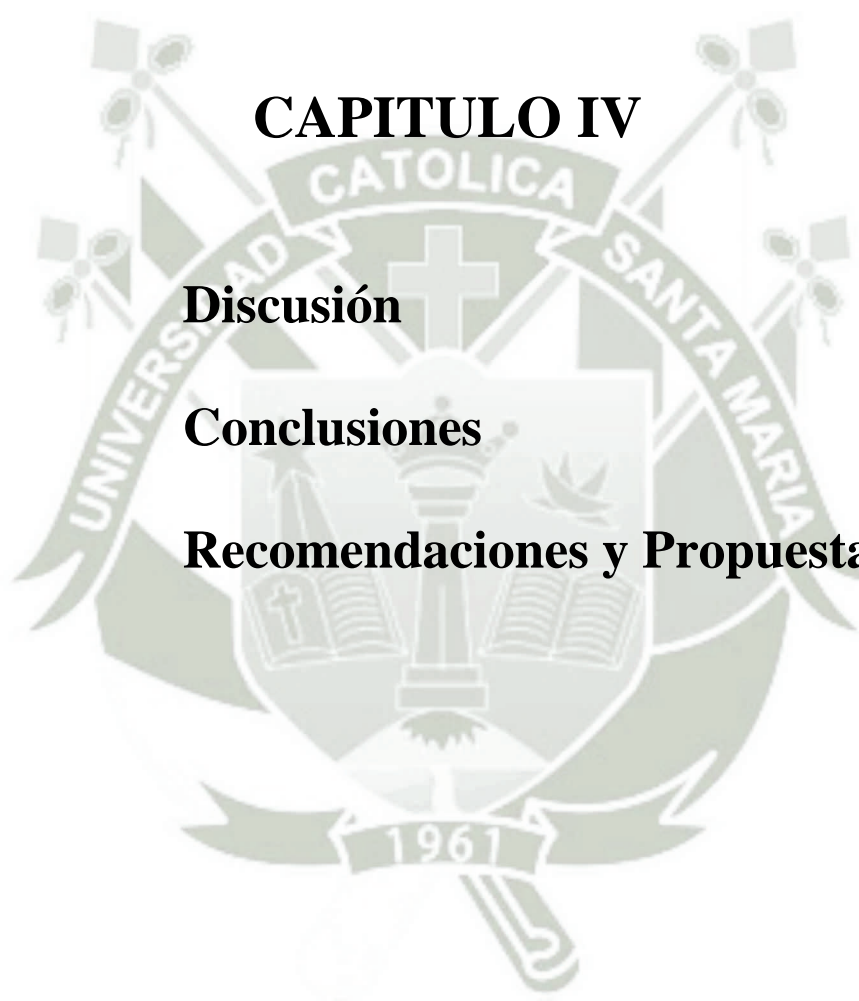
En síntesis, en los resultados del contraste de dos niveles de medición la variable dependiente que se encuentra afectada directamente por el factor tratamiento es la transaminasa glutámipirúvica (TGP), una enzima con alta sensibilidad al daño hepático por lo que consecuentemente se incrementa mucho antes que las demás enzimas marcadoras de daño del hepatocito. Lo importante del presente trabajo es que esta enzima no se eleva sino por lo contrario disminuye cuando se administra el extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) que presenta un efecto moderado sobre este órgano. Otras variables que tienen relación con este órgano tan noble y en especial con su capacidad depuradora que ameritan ser mencionados son: la bilirrubina total y la indirecta. Si bien no se puede atribuir este hecho sólo al extracto es necesario tomarlo en consideración (Tabla N° 21). Los valores de ambos a los 28 días han disminuido en comparación con los valores encontrados al iniciar el estudio. Mientras estas dos sustancias disminuyen la bilirrubina directa se encuentra dentro de lo normal (Tabla N° 25) demostrando la alta capacidad de conjugación de un hígado en buen estado no presentando obstrucciones intra ni extrahepáticas, lo que también se confirma con el comportamiento demostrado del colesterol total plasmático en las contrastaciones de tres niveles de medición.

CAPITULO IV

Discusión

Conclusiones

Recomendaciones y Propuestas



4.1. DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue conocer el efecto de una dosis subaguda de extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) en la bioquímica sanguínea de *rattus norvegicus* de la variedad ways. Los resultados muestran que el extracto a base de esta planta estabilizada y desecada administrada a dosis .de 300 mg/kg por peso corporal al día presenta modificaciones positivas en algunos de estos parámetros clínicos.

Se midió, de acuerdo a nuestras limitaciones, la actividad de la mayoría de enzimas indicadoras de daño celular así como los parámetros bioquímicos indicadores de alteraciones metabólicas y en determinados casos se acompañó de pruebas destinadas a medir la capacidad funcional de órganos específicamente de los encargados de la metabolización o eliminación de un toxico o metabolito presente después de la ingesta de un xenobiótico..

Uno de estos órganos de gran importancia por su nobleza y múltiples funciones es el hígado. Se estima que lleva a cabo más de 500 actividades distintas, entre las que se encuentra la de desintoxicación, y cuando deja de funcionar se produce la muerte del organismo a las 10 horas (10). Es un órgano con propiedades de regeneración total y tiene una capacidad de reserva considerable que le permite funcionar dentro de límites normales hasta que 80% de los hepatocitos se han destruido (10). Las pruebas de evaluación de la función hepática se basan en la enorme gama de reacciones que allí ocurren, entre estas pruebas destacamos las diseñadas para medir la capacidad funcional (exámenes relacionados con el metabolismo de : bilirrubina, carbohidratos ,lípidos ; exámenes relacionados con la síntesis de: proteínas y urea, entre otras),para medir la capacidad desintoxicadora (bilirrubina, amoniaco, alcohol ,fármacos) para medir la capacidad excretora o secretora (ácidos biliares, colesterol, bilirrubina), para medir la capacidad almacenadora de: glucógeno ,lípidos, aminoácidos y proteínas ,hierro, cobre, vitaminas) para detectar daño celular del hepatocito (transaminasas) y de la vía biliar (bilirrubina directa , bilirrubina total y fosfatasa alcalina) ,y por último para medir la capacidad inmunológicas (fagocitosis ,limpieza de bacterias entre

otras sustancias extrañas, secreción de IgA ,defensas humorales) ,y también diagnosticar la etiología de la enfermedad , no siendo consideradas estas dos últimas pruebas en el presente trabajo por la extensión del mismo..

La bilirrubina producto final del catabolismo del grupo Hem (hemoglobina, citocromo P₄₅₀) se produce en el sistema retículo endotelial y de allí pasa a la circulación siendo trasportada al hígado unida a la albúmina (bilirrubina indirecta insoluble en agua). El hígado lo conjuga con ácido glucorónico (bilirrubina directa soluble en agua) y lo excreta a la bilis . En el intestino por degradación bacteriana se transforma en urobilinógeno que pasa a las deposiciones. Alteraciones en la formación de bilirrubina, transporte o conjugación dan origen a un aumento de bilirrubina indirecta, en cambio una alteración de la excreción origina un aumento de la bilirrubina conjugada. La excreción inadecuada de bilirrubina conjugada puede ser producto de una obstrucción intra como extrahepática producida por una sustancia extraña, lo que no permiten hacer un diagnostico diferencial pero mientras más elevado sea el valor mas probable es que la obstrucción sea extrahepática. En este estudio se demuestra que con la administración de la tasa varían indirectamente los niveles de bilirrubina total, bilirrubina indirecta por una optima conjugación a nivel hepático. En concreto se ha mejorado la capacidad funcional del hígado , en especial su capacidad excretora y desintoxicadora como lo demostraremos más adelante, no existiendo obstrucción intrahepática ni a nivel biliar lo que se corrobora con los niveles de fosfatasa alcalina encontrados que no presentaron variación alguna no comprometiendo otro órgano abdominal o estructura abdominal aledaña como puede ser el páncreas. Aunque se desconoce el mecanismo exacto que desencadena el ataque pancreático, con frecuencia (75%) se relaciona con enfermedades de los conductos biliares o alcoholismo en caso de los seres humanos. El restante 25% de los casos, según Lott JA (35) , se debe a otras causas, incluyendo las inducidas por fármacos e hiperlipemia.

Otras pruebas realizadas están vinculadas con la capacidad funcional de síntesis de proteínas totales, urea , metabolismo de lípidos y carbohidratos por parte del hígado. Este sintetiza la mayoría de las proteínas plasmáticas con

excepción de las gammaglobulinas que se sintetizan en el retículo endotelial. La disminución de su capacidad funcional por alguna agresión conduce a un descenso del nivel de todas las proteínas plasmáticas, especialmente de la albúmina. Estas alteraciones no se reflejan inmediatamente ya que la vida media de las proteínas es mayor a 20 días, por lo que esta prueba no es útil como test en el daño hepático agudo pero sí en subagudo como es el caso nuestro, y mejor en el crónico. En las enfermedades hepáticas crónicas, especialmente la cirrosis, se produce una disminución de la albúmina y una elevación de las globulinas (a expensas de las gammaglobulinas) y cuando se mide la proteína total este efecto se compensa dando niveles normales, por esto, la determinación de las fracciones proteicas tienen más valor diagnóstico. En la hepatitis la proteinemia total se encuentra dentro de los límites normales la albúmina discretamente descendida y la gama globulina algo aumentada. En las ictericias obstructivas hay alteraciones pequeñas que dependen de la duración del proceso. En el caso específico nuestro los resultados (tabla N° 23) demuestran que la administración de la tasa no afecta la producción de proteínas y albúmina puesto que el comportamiento es similar en el grupo control y tratado de ambos sexos. La disminución observada en los gráficos N° 18 y 19 no es significativa (tabla N° 26) con lo que se prueba la inexistencia de un proceso subagudo maligno a nivel hepático.

En cuanto a la descomposición de proteínas y aminoácidos, gráfico N°11, es la urea el producto final la cual se sintetiza en el hígado, se excreta por los riñones y la cuarta parte de esta se metaboliza en los intestinos para formar amoníaco y dióxido de carbono mediante la actividad de la flora bacteriana normal (20). Posteriormente este amoníaco se reabsorbe a través del sistema portal y se convierte de nuevo en urea en el hígado. El aumento de niveles de amonio sanguíneo indicará una disminución en la síntesis ureica por daño hepático. Los niveles de urea encontrados en nuestro trabajo indican un ascenso de esta sustancia especialmente en el grupo de hembras tanto del grupo tratado como del control, hecho que no se debe al efecto directo del extracto de la planta en estudio sino a otros factores excluido el factor sexo (tabla N°24) lo que indicaría buena producción de urea a nivel hepático, y

probablemente una disminución de la excreción a nivel renal en comparación con la de los machos.

De los resultados obtenidos a nivel metabólico podemos afirmar que a la dosis utilizada del extracto de *Proustia berberidifolia* el único parámetro bioquímico que es afectado directamente por el factor tratamiento es el colesterol total, cuyas fracciones (HDL y LDL-colesterol) también sufren variación pero por motivos variados. Del estudio se desprende (gráficos N° 5, 6, 7) que a medida que baja el nivel de colesterol total, que es significativo a partir de los catorce días (tabla N° 15), la fracción que disminuye es el c-LDL mientras que el c-HDL presenta efecto inverso. Estos dos últimos efectos no atribuidos directamente al tratamiento (tabla N° 7) nos inducen a pensar que la planta en estudio actuaría optimizando el funcionamiento del hígado (proceso de metabolización y excreción) en especial la capacidad excretora lo que confirmaría lo dicho por Patsch W (9) cuando se refiere a que el hígado es capaz de excretar varios gramos de colesterol del organismo a través de las heces. En cuanto a los triglicéridos (TG) este parámetro no fue afectado por el factor tratamiento por lo que sus niveles se mantienen dentro de los valores basales.

Otro parámetro estudiado que se relaciona con la función metabólica especialmente con el metabolismo de carbohidratos fue la glucosa. Aunque es de suma importancia la regulación del metabolismo de carbohidratos por el hígado, las pruebas para evaluar este componente casi nunca forman parte del perfil hepático, debido a que la concentración de carbohidratos en plasma es influenciado por varios factores incluido el funcionamiento pancreático. Ya que nos hemos referido al páncreas debemos indicar que también determinamos un parámetro bioquímico de este órgano, la amilasa (AMS). Esta es una metaloenzima cuya fuente principal son las glándulas salivales y las células acinares del páncreas. No obstante que la actividad de amilasa alfa no es específica para estos tejidos (35) ya que su nivel también se eleva en otras patologías distintas de estas, su significado clínico se relaciona principalmente con el diagnóstico de laboratorio de pancreatitis aguda. La amilasa aparece en orina en pequeña fracción, así, la determinación de la actividad de la AMS en

orina es de gran ayuda además de la determinación en suero. Con respecto a estos dos puntos y centrándonos en nuestro trabajo se aprecia una disminución significativa de la glucosa sólo a mitad del estudio para posteriormente (a los 28 días) nivelarse con el valor basal., efectos al parecer propios del metabolismo del animal ya que ni el factor tratamiento (Tabla N° 7) ni el sexo (Tabla N° 6) afectan esta variable dependiente . Esta subida de glucosa después de un descenso significativo de este carbohidrato nos trae a la memoria que en hepatitis difusas se presenta incapacidad de este órgano para controlar y almacenar la glucosa sanguínea por lo que se presenta hiperglicemia que no es nuestro caso ya que los valores encontrados a los 28 días se relacionan con los basales no existiendo diferencia significativa (Tabla N°13) ,También nos induce a tomar en cuenta lo reportado por Lott JA (35) cuando se refiere a los paciente con pancreatitis aguda que en ocasiones se observa hiperglucemia leve que se debe en parte a afecciones de la liberación de insulina por daños en los islotes, hecho que nosotros lo descartamos con los valores de amilasa encontrados .Las mediciones de amilasa en el grupo tratado se encuentran por debajo de los valores basales siendo estos mas significativos en las hembras puesto que el sexo influye sobre este parámetro (Tabla N° 24) mas no el tratamiento (Tabla N° 23). Estos hallazgos nos induce a informar que el páncreas y otros órganos abdominales no han sido afectados desfavorablemente por el extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa)

Retomando la idea anterior sobre el hígado , los parámetros que reportan daño hepático y biliar son las transaminasas para el primer caso y las fosfatasas y las bilirrubinas para el segundo .Las transaminasas son enzimas intracelulares que están ubicadas en el citoplasma y/o mitocondrias y transfieren grupos amino de un aminoácido a un cetoácido. En estados normales aparecen en el plasma en bajísimas concentraciones, pero en el caso de necrosis celular o alteración en la membrana plasmática pasan a la sangre en grandes cantidades, dependiendo de la extensión y profundidad del daño. De las dos enzimas (TGO ,TGP) que determinamos la más específica indicadora de lesión hepática es la transaminasa glutámipirúvica (TGP) inclusive se eleva antes de que aparezcan daño visible .Los resultados respecto a este tema reportan

que el extracto utilizado no tiene efectos nocivos a nivel del hepatocito puesto que los niveles de ambas enzimas no se elevan, por el contrario, llama la atención los niveles disminuidos de forma significativa de TGP encontrados en sangre en los animales de experimentación (tabla N° 26), este aporte refleja el buen funcionamiento del hígado a pesar del desgaste diario que sufre el hígado y no a una incapacidad del hígado para producir estas enzimas por necrosis del hepatocito puesto que en esta patología los niveles de TGO se elevan significativamente indicando daño masivo especialmente a nivel mitocondrial en los hepatocitos, suceso que no ocurre en nuestro caso ,a lo que se adicionan las demás pruebas hepáticas que son favorables

Para el caso de daño extrahepático determinamos la concentración de fosfatasa alcalina aunque no es específica para este tipo de órgano con ayuda de otros parámetros se puede inducir a un diagnostico. La medición del nivel de fosfatasas alcalinas es el mejor marcador de enfermedad colestásica hepática. Son enzimas no específicas del hígado y están elevadas durante el crecimiento. En el hígado están ubicadas en la superficie exterior del canalículo biliar. En las enfermedades hepatobiliares se postula que la elevación de las fosfatasas alcalinas séricas se debe a un aumento de su síntesis en la membrana de los canalículos biliares del hígado y a la regurgitación de esta fosfatasa alcalina de la membrana canalicular debido a la obstrucción biliar y no a la imposibilidad de excretar las fosfatasas alcalinas. Así la elevación de los niveles de fosfatasas alcalinas séricas, ocurre primariamente en desordenes colestásicos extra o intrahepáticos. La magnitud de la elevación no permite distinguir entre las diferentes patologías obstructivas y las infiltraciones malignas. De hecho mientras mas elevada es la concentración dosada en sangre mas probable es la existencia de colestasis extrahepática. Particularmente en nuestro estudio encontramos que los niveles de fosfatasa alcalina no presentan alteración a lo que se suma que los niveles de bilirrubina total y bilirrubina directa ,en ambos casos, no están elevados ;lo que nos hace presumir que además de un buen funcionamiento hepático existe un buen drenaje a nivel de los conductos intra y extrahepáticos.

Otro órgano de gran importancia, del cual se estudiaron sus parámetros bioquímicos (creatinina, ácido úrico, urea o BUN.) fue el riñón. Dentro del sistema urinario, encargado de mantener la homeostasis del organismo, los riñones son el componente dinámico fisiológico del sistema y llevan a cabo diversas funciones, incluyendo la producción de orina y la excreción (depuración) de productos de desperdicio metabólico y sustancias químicas extrañas. Cuando los riñones son dañados se alteran los procesos renales de filtración, resorción, secreción, excreción y el grado de afectación dependerá del tiempo de agresión así como del tipo de sustancia agresora. En clínica la valoración del funcionamiento renal se divide en tres categorías. La primera es la filtración glomerular. Es fundamental determinar la tasa de filtración glomerular porque esta función se correlaciona mejor con la capacidad de los riñones para preservar la composición de los líquidos del organismo. El segundo tipo de pruebas valora el flujo sanguíneo renal. Los riñones reciben la cuarta parte del gasto cardíaco. Para que los riñones conserven una homeostasis adecuada es necesario que el flujo sanguíneo sea suficiente. El último conjunto de pruebas se refiere al funcionamiento tubular. La determinación de este funcionamiento es más compleja que la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal debido a las diversas funciones que realizan los túbulos. Nosotros para el presente trabajo hemos realizado pruebas indirectas de depuración las cuales nos permiten valorar estos tres aspectos en conjunto. Es el caso de la medición de creatinina sérica. En general las pruebas de depuración renal proporcionan información importante con respecto a la eficacia de los riñones para llevar a cabo sus funciones de excreción (5) La creatinina es un producto de desperdicio que se deriva de la creatina y fosfato de creatina (compuesto de alta energía en los músculos). La creatina se sintetiza en el hígado y páncreas a partir de aminoácidos. El contenido de creatina y creatinina es proporcional a la masa corporal pero la diferencia radica en que la creatinina se retira casi en su totalidad tras la filtración glomerular con una pequeña contribución de secreción en los túbulos, además la creatinina no sufre resorción tubular a diferencia de la creatina. Los resultados obtenidos referentes a este parámetro no muestran alteración

alguna (gráfico N° 4) ,ambos grupos experimentales (control y tratados) se comportan igual es decir no se ha producido alteración a este nivel por la administración del extracto (Tabla N° 7) en estudio lo que demuestra normal filtración glomerular y una normal excreción de este producto de desecho endógeno gracias a una buena perfusión renal toda vez que en trabajos anteriores (40) demostramos que esta planta presenta efectos moduladores positivos de óxido nítrico (NO)..

El ácido úrico, es otro producto de desecho que se deriva de la oxidación de bases séricas .La conversión de purinas en ácido úrico se efectúa principalmente en el hígado. Casi todo el ácido úrico en el plasma (96. 8%) se encuentra en forma de urato monosódico. Los uratos plasmáticos se filtran totalmente en los glomérulos. Tanto la resorción tubular proximal como la secreción tubular distal afectan el nivel de uratos que se excreta en el riñón. La depuración renal de uratos es inferior al 10% de lo filtrado, lo que indica que la mayoría de los uratos que llegan a los túbulos se reabsorbe. La excreción urinaria de ácido úrico constituye las dos terceras a tres cuartas partes de la excreción diaria de ácido úrico, aunque se ha demostrado que los triglicéridos ,los cuerpos cetónicos y el ácido láctico compiten por los sitios de excreción en los túbulos renales. El resto de ácido úrico se secreta al aparato digestivo y es degradado por las enzimas bacterianas. En una insuficiencia renal se produce un incremento progresivo del nivel de ácido úrico en el plasma debido a la reducción de la depuración renal. El comportamiento del ácido úrico encontrado en la presente tesis es igual a sus grupos control, además muestra un aumento de sus niveles a los catorce días que es diferente y significativo (tabla N° 19) al compararlo con el valor basal ,para luego a los 28 días nivelarse. Efecto que no se debe a la administración del extracto (tabla N° 7) sino a otros factores incluido el sexo que afecta de manera baja (tabla N° 6). Con esto se demuestra que la capacidad excretora del riñón con respecto a este parámetro no se ha alterado,

Como se mencionó en el segundo párrafo de la página 68, la urea es el producto de descomposición de proteínas y aminoácidos la cual se elimina por los riñones. Esta se filtra con facilidad a través de los glomérulos, mas allá del túbulo contorneado proximal y su destino dependerá del estado de

hidratación. Cuando existe deshidratación se reduce la depuración y excreción. Durante la diuresis la depuración y excreción de urea se incrementan. El deterioro de la función glomerular del riñón conduce a una elevación de los niveles de nitrógeno ureico. En cuanto a los niveles plasmáticos de urea detectados en el experimento existe un comportamiento similar en ambos grupos de estudio (hembras y machos) con una tendencia a subir, mas en el primer grupo. Si bien en las pruebas de contraste personalizado N° 1 (anexo 3 tabla N° 57) y N° 2 (tabla N° 26) no existe diferencia significativa ocurre lo antagónico en el N° 3 (tabla N° 61) lo que nos conduce a razonar con cautela respecto a nuestras apreciaciones sobre el tema. Motivo por el cual se hicieron otras pruebas relacionadas para esclarecer este hecho. El BUN, otra prueba relacionada con el nitrógeno ureico sanguíneo muestra equivalente comportamiento con la diferencia que el contraste de hipótesis personalizado N°3 (tabla N° 61) no presenta diferencia significativa, lo que reafirma el hecho de que la capacidad excretora renal no ha sido afectada por consiguiente existe una buena irrigación renal y normal producción de esta sustancia a nivel hepático.

Para culminar tenemos que recordar que el buen estado de salud de una persona se da cuando el conjunto de actividades de los órganos y funciones corporales se realizan de forma correcta y en equilibrio siendo la ruptura del mismo lo que nos lleva a la enfermedad. Por otra parte, la actividad de las células que forman nuestro organismo generan sustancias de desecho que eliminamos de forma natural cuando éstas no sobrepasan el nivel de tolerancia, algo que depende de cada individuo (edad, herencia, estado general). Sin embargo, hay productos tóxicos, que dificultan las actividades celulares e incrementan la cantidad de elementos de desecho por lo que los órganos eliminadores (hígado y riñón) se ven desbordados e incapaces de desembarazarse de un nivel elevado de toxinas. Por lo que se puede afirmar que la salud de un individuo depende de la capacidad de su organismo para eliminar los residuos perjudiciales, tanto exógenos como endógenos, y como quiera que hoy el ser humano no suele mantener una conducta que respete las leyes naturales en cuanto a alimentación, ejercicio, hábitos de conducta, etc, llega un momento en el que comienzan a aparecer signos de que se hace

necesaria una depuración, especialmente a nivel hepático. Signos que unas veces se manifiestan como una enfermedad grave y en otras en forma de síntomas generales .

Por lo tanto la administración del extracto de *Proustia berberidifolia* con todos sus efectos beneficiosos demostrados a nivel hepático que se relacionan con la capacidad desintoxicadora ,excretora y metabólica a los que se suman los efectos antioxidantes (41) y regeneradores (40) constituye una alternativa terapéutica más (32) de protección al organismo frente al desgaste natural que sufre todo ser vivo por la formación de radicales libres tras cumplir sus funciones metabólicas normales diarias.



4.2. CONCLUSIONES

Primera: Con este modelo experimental queda demostrado que el extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) al ser administrado en dosis subaguda no presenta efectos nocivos sobre la bioquímica sanguínea en *rattus norvegicus* de la variedad ways, por el contrario los efectos encontrados en los parámetros estudiados son beneficiosos especialmente a nivel hepático.

Segunda: La administración del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a animales de experimentación afecta el funcionamiento hepático más no el renal. A nivel hepático presenta efecto hepatoprotector y desintoxicador además mejora su capacidad excretora y metabólica lo que se traduce en un significativo descenso de colesterol total..

Tercero: El sexo influye sobre los parámetros bioquímicos: colesterol total y sus fracciones; ácido úrico, amilasa y la transaminasa glutamicopirúvica también conocida como alanin-aminotransferasa.

4.3.a RECOMENDACIONES

La *Proustia berberidifolia* (tasa) es una buena alternativa para introducirla en la dieta humana diaria ,lógicamente culminando los estudios y cumpliendo toda la rigurosidad del caso ,por lo que recomendamos:

Primera : Determinar la composición fitoquímica de la *Proustia berberidifolia* (tasa)

Segunda: Establecer las características fisicoquímicas del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) que se administra.

Tercera: Establecer los efectos del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa)sobre los parámetros hematológico.

Cuarta: Determinar los efectos del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a dosis crónica .

Quinta : Conocer si esta planta presenta efectos sobre otras funciones del hígado como ser la capacidad inmunológica etc

4.3.b PROPUESTAS

Primera: Realizar pruebas en modelos hiperlipémicos para considerar qué efectos se producen cuando se administra *Proustia berberidifolia* (tasa)

Segunda: Realizar pruebas en modelos hiperglicémicos para considerar qué efectos se producen cuando se administra *Proustia berberidifolia* (tasa)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **BISHOP ML, DUBEN-VON LAUFEN JL, FODY EP;** “Clinical Chemistry : Principles Procedures Correlations”, Philadelphia, JB Lippincott, 1985
2. **BOURGOIGNIC JJ. ET AL.:** “Water, electrolytes, and acid-base balance in chronic renal failure”. Semin Nephrol 1:2, 91-111, 1981.
3. **British Toxicology Society Working Party on Toxicity** “Special report: a new approach to the classification of substances and preparations on the basis of their acute toxicity”. Human Toxicol., 3, 85-92. (1984).
4. **BRUNETON J.** “Elementos de fitoquímica y farmacognosia.” España: Ed. Acribia Zaragoza; 1991.
5. **FREE A. FREE H:** “Urinalysis in Clinical Chemistry Laboratory Practice”. Cleveland, CRC Press, 1975, pp 201-204, 239-244
6. **KOLARS JC .ELLIS CJ, LEVITT MD .**”Comparison of serum amylase, pancreatic isoamylase and lipase in patients with hyperamylasemia”. Dig Dis Sci 29:289-293, 1984.
7. **LEGAZ ME , KENNY MA:** “Electrophoretic amylase fractionation as an aid in diagnosis of pancreatic disease”. Clin Chem 22:57-62, 1976
8. **MIFFLIN TE, BRUNS DE:** “Pancreatic amylase.” Clin Chem News , 12:14-15 1986
9. **PATSCH W, PATSCH JR, GOTTO AM .:**”The hyperlipoproteinemias”. Med Clin North Am 73: 859-893, 1989
10. **PRICE SA, WILSON LM,** “Pathophysiology; Clinical Concepts of disease Processes”. 2nd ed. New York , McGraw-Hill. 1982
11. **RAPHAEL SS:** Lynch´s Medical Laboratory Technology. 4th ed Philadelphia, WB Saunders, 1983

12. **.SMITH ST:** Clinical Chemistry Principles , Procedures and correlations. Philadelphia. Lippincott, 1989 pp 411- 423.
13. **STALLARD, N. AND WHITEHEAD, A. (1995).** Reducing numbers in the fixed-dose procedure. Human Exptl. Toxicol., 14, 315-323. Human Exptl. Toxicol.
14. **STALLARD, N., WHITEHEAD, A. AND RIDGEWAY, P. (2002).** Statistical evaluation of the revised fixed dose procedure.- Hum. Exp. Toxicol., 21, 183-196.)
15. **VAN DEN HEUVEL M.J., CLARK D.G., FIELDER R.J., KOUNDAKJIAN P.P., OLIVER G.J.A., PELLING D., TOMLINSON N.J. AND WALKER A.P. (1990).**
“The international validation of a fixed-dose procedure as an alternative to the classical LD50 test”. Fd. Chem. Toxicol. 28, 469-482 (3).,
16. **VAN DEN HEUVEL M.J., DAYAN, A.D. AND SHILLAKER, R.O. (1987).** Evaluation of the BTS approach to the testing of substances and preparations for their acute toxicity. Human Toxicol., 6, 279-291.)
17. **VARRO E.TYLER , LYNN R. BRADY, JAMES E. ROBBERS.** *farmacognosia* 2da edición Editorial El Ateneo. Buenos Aires,1979.:31-32.
18. **VILLAR AM.** Farmacognosia General. Madrid: Ed Síntesis; 1999
19. **WHITEHEAD, A. AND CURNOW, R.N. (1992).** Statistical evaluation of the fixed-dose procedure. Fd. Chem. Toxicol., 30, 313-324.)
20. **Woo J, TREUTING JJ, CANNON DC;** Metabolic intermediates and inorganic ions, In Henry JB (ed) todd Sanford David sohn’s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Philadelphia. WB Saunders,1979 pp 259-304
21. **WRIGHT R, MILLWARD-SADLER GH, ALBERTI KGMM, KARRAM S:** The liver and Biliary disease: Patophysiology Diagnosis and Management ,2nd ed London, Bailliere-

- Tindall,1985)
22. **ZAKIM D, BOYER TD:** Hepatology: A texbook of liver Disease.
i. Philadelphia,WB Saunders,1990
23. **ZAKOWSKI JJ ,BRUMS DE:** Biochemistry of human alpha amylase
isoenzymes.Crit Rev Clin Lab Sci 21:283-
322,1985

FUENTE HEMEROGRÁFICA

24. **CARRETERO COLOMER M.** El regreso de las plantas medicinales.
Hefame. 1998; (febrero): 75-80.
25. **CHAN TY.** Interaction between warfarin and danshem (Sal
via miltiorrhiza). Ann Pharmacother. 2000 Apr;
35 (4): 501-4.
26. **CONZ PA ET AL.** Fucus vesiculosus: a nephrotoxic alga.
Nephrol. Dial. Transplant. 1998 Feb; 13 (2):
526-7.
27. **DUCLOS J, GOECKE H.** “Hierba del Clavo” (Geum chilense) interfiere
niveles de ciclosporina: potencial riesgo para
trasplantados. Rev Med Chil. 2001 Jul; 129 (7):
789-90.
28. **FOOTE J, COHEN B.** Medicinal herb use and the renal patient. J.
Rev. Nutr. 1998 Jan; 8 (1): 40-2.
29. **FRAME AD ET AL.** Plants from Puerto Rico with
antiMycobacterium
tuberculosis properties. Pr. Health Sci J.1998
Sep; 17 (3): 243-52.
30. **GAVILN JC, BERMÚDEZ FJ, SALGADO F, PEÑA D.** Fitoterapia y hepatitis. Rev
Clínica Española. 1999; 199 (10): 693-4.
31. **GOLDMAN P.** Herbal medicines today and the roots of
modern pharmacology. Ann Intern Med. 2001
Oct 16; 135 (8 Pt 1): 594-600.
32. **HANDA ET AL.,** Productos naturales con propiedades

- hepatoprotectoras .Fitoterapia, 1986, 57, 307
33. **IZZO AA, ERNST E.** Interaction between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61 (15): 2163-75.
34. **KRUMME B, ENDMEIR R, VANHAELLEN M, WALB D.** Reversible Fanconi syndrome after ingestion of a Chinese herbal “remedy” containing aristolochic acid. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001 Feb; 16 (2): 400-2.
35. **LOTT JA. WOLF PL, (EDS,);** *Clinical Enzimology :A C-Oriented Approach.* Chicago. Year Book Medical Publishers 1986
36. **LUPER S.** A review of plantas used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern Med Rev.* 1998 Dec; 3 (6): 410-21.
37. **MATTHEWS MK JR.** Association of Gonkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 1998 Jun;50 (6): 1933-4.
38. **MYER S, WOHLMUTH H.** Echinacea-associated anaphylaxis. *Med. H. Aust.* 1998 Jun 1; 168 (11): 583-4
39. **ONESCHUK D, BRUERA E.** The potential dangers of complementary thrapy use in a patient with cancer. *J Palliat Care.* 1999 Autumn; 15 (3): 49-52.
40. **ORTIZ R, FLORES O, CUAYLA E, OCAMPO A:** Efecto del extracto de Proustia berberidifolia (tasa) sobre los niveles de óxido nítrico presentado durante la hepatotoxicidad inducida con tetracloruro de carbono en ratas de a variedad Ways y frente a un modelo experimental in Vitro; Tacna 2005.
41. **ORTIZ R, FLORES O, CUAYLA E, OCAMPO A,** Efecto del extracto acuoso de Proustia beberdifolia (tasa) sobre el estrés oxidativo presentado durante la hepatotoxicidad inducida con tetracloruro de carbono (CCL4) en ratas de la variedad ways y frente a un modelo experimental in vitro. Tacna 2005
42. **PALOP V, CATALN C, RUBIO E, MARTÍNEZ MIR I.** Ginetomastia en un varón y

- ginseng. Med Clinica. 1999; 112 (9): 758.
43. **PARKMAN CA.** Polypharmacy, herbal therapies, and elders. Case-Manager. 2001 Jul-Aug; 12 (4): 32-4. (118)
44. **RODRÍGUEZ LIÓN ML, FERNÁNDEZ DEL POZO DE SALAMANCA M^a DEL B, ZARAGOZA GARCÍA F.** Principios activos de origen natural: flavonoides. Industria Farmacéutica. 1998; (septiembre- octubre): 87-92.
45. **SCHATZLE M, AGATHOS M, BREIT R.** Allergic contact dermatitis from goldeu rod (Herba solidaginis) after systemic administration. Contact-Dermatitis. 1998 Nov; 39 (5): 271-2.
46. **TOMAS ME ET AL.** Intensa colestasis asociada con hierbas medicinales. Rev Esp Enferm Fig. 1998 Jul; 90 (7): 529-30.
47. **TOMASSONI AJ, SIMONE K.** Herbal medicines for children: an illusion of safety?. Curr. Opin. Pediatr. 2001 Apr; 13 (2): 162-9.

INFORMATICA

48. **“CONTRIBUCIÓN DE LA BOTÁNICA A LA ANALGESIA”.**
[Http://www.infomed.es/cvalencia/oris/49-3/articulo_c.html](http://www.infomed.es/cvalencia/oris/49-3/articulo_c.html) (acceso: 27 abril 2002).
49. **“FITOTERAPIA. MIÉRCOLES 03 DE ABRIL DE 2002”.**
<http://www.sepvitale.com.ar/fitoterapia.htm>. (acceso: 25 abril 2002).
50. **ORGANIZACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y EL DESARROLLO ECONÓMICO (OCDE)**
<http://es.wikipedia.org/wiki/OCDE>

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ESCUELA DE POST GRADO



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR GRADO DE: **Doctor en Ciencias de la Salud**

**“Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia*
(tasa) a dosis subaguda sobre la bioquímica sanguínea
en *Rattus norvegicus* de la variedad ways. Tacna - 2006”**

Laboratorio de Bioquímica y Nutrición de la Universidad Nacional
Jorge Basadre Grohmann de Tacna

**Proyecto presentado por el Magíster:
Ortiz Faucheux ,Ricardo Ernesto**

Arequipa - Perú
2006

I PREAMBULO

Desde que el hombre apareció en la tierra se ha valido de la naturaleza para encontrar alivio a sus dolencias .Pero es necesario aclarar que muchas veces se realiza un inadecuado uso de estos productos debido a la influencia de empíricos y por otro lado de inescrupulosos vendedores que se aprovechan del desconocimiento de la gente amparados en una publicidad millonaria exagerada y en el hecho de que “todo producto natural es inocuo a la salud “ comparado con los fármacos sintéticos o los utilizados en la medicina alopática. Pero realmente ¿estarán los productos naturales exentos de efectos adversos? Existen evidencias claras ,como lo reportan Friedman (7) y Mangan (12) que ciertos alimentos como el tomate ,sandia, y papa verde al ser ingeridos en dosis altas presentan efectos indeseables por la presencia de taninos y alcaloides. En el sistema de farmacovigilancia español existe una lista grande donde se puede encontrar inmerso una serie de efectos indeseables de productos naturales de uso común en su medio. Quien pretende desarrollar el presente trabajo por otro lado demostró que administrando a animales de investigación el extracto acuoso de Solanum melongena (berengena) (16) se producen edemas y ulceras intestinales ,hecho que se debería probablemente a la presencia de una sustancia denominada solanina.

De allí que para que un medicamento, del origen que sea, antes de administrarse al paciente debe ser sometido a una serie de procedimientos que abarcan estudios preclínicos y clínicos e inclusive se hace seguimiento post mercadeo .Las leyes que afectan la producción y el uso de medicamentos varían marcadamente de un país a otro. En general los requisitos para poner a la venta un medicamento nuevo son mas estrictos en los Estados Unidos y

Canadá que en Europa, Asia ,África o Latinoamérica., puesto que Norteamérica representa el 34% de ventas a nivel mundial ,mientras Latinoamérica 7% (21) Se considera medicamento nuevo el fármaco al que no se le ha podido establecer satisfactoriamente su seguridad y eficacia.

Las pruebas preclínicas a que están sujetas las sustancias nuevas obedecen a la investigación de actividades farmacológicas y toxicológicas. en sistemas in vitro e in vivo. A este nivel de investigación se determinan las acciones farmacológicas de la sustancia, al mismo tiempo su mecanismo de acción ,la especificidad de su efecto y la toxicidad. Para determinar este último efecto se conducen estudios en animales. El objetivo de realizar este tipo de estudios en varios sistemas biológicos se hacen con el objeto de poder predecir el riesgo potencial en seres humanos. Tradicionalmente, las pruebas de toxicidad consisten de estudios agudos, subagudos y crónicos diseñados para determinar los efectos generales del compuesto sobre sistemas animales. Actualmente existe el requisito de evaluar el efecto del fármaco sobre la reproducción, lo mismo que el potencial carcinogénico o de daño genético. El Ministerio de Salud y Bienestar Canadiense a través de la División de Protección de la Salud (HPB) y la Administración de Alimentos y medicamentos en los Estados Unidos (FDA) requieren que para la mayoría de los medicamentos estas investigaciones se ejecuten antes de iniciar los ensayos clínicos y la promoción de ventas

Es así, que cumpliendo con la rigurosidad que debe cumplir todo medicamento nuevo sea natural o sintético y respetando el derecho que tiene todo ciudadano a la salud se ha decidido contribuir a la complementación de los estudios de la *Proustia berberidifolia* (tasa) , a la cual en trabajos previos le hemos encontrado propiedades antioxidantes (17) y moduladoras positivas de óxido nítrico (NO) (18)por lo que procedemos a realizar el trabajo de Investigación titulado “ Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a dosis subaguda sobre la bioquímica sanguínea en *rattus norvegicus* de la variedad ways” Tacna 2006”

I PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a dosis subaguda sobre la bioquímica sanguínea de *rattus norvegicus* de la variedad ways?

1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Campo, Área y Línea del Conocimiento

1. Campo : Ciencias de la Salud
2. Área : Farmacia y bioquímica
3. Especialidad : Toxicología
4. Línea : Toxicidad de fármacos

1.2.2. Características de la Investigación

1. Tipo de investigación: Cuantitativo
2. Diseño de Investigación: Experimental
- 3 Nivel: Explicativo

1.3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Es de suma importancia hacer entender a nuestra sociedad, como profesionales médicos y de Salud en general ,que las plantas medicinales a las que medicina folklórica les atribuye ciertas propiedades medicinales (en este caso la proustia berberidifolia-tasa) que sus efectos deben ser demostrados experimentalmente antes de utilizarlos y al igual que los medicamentos tradicionales utilizados en la medicina alopática presentan efectos sobre el organismo pudiendo llegar a ser estos tóxicos lo que dependerá de la dosis

administrada y la susceptibilidad del paciente. Y todavía es aun mas significativo hacer este tipo de trabajo investigativo cuando se tratan de fármacos utilizados en patologías crónicas las que aumentan con el envejecimiento del ser humano.

El beneficio es completo tanto para el profesional medico como para el paciente ya que ello permitirá aumentar el arsenal terapéutico con productos respaldados científicamente.

La presente investigación es un poco tediosa pues en nuestro medio son pocos los investigadores que trabajan en este aspecto debido a las dificultades desde el punto de vista instrumental , por suerte para nosotros es factible la realización pues contamos con el Bioterio y el Laboratorio de Bioquímica y Nutrición de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann de Tacna, los costos están dentro de nuestras posibilidades, además se dispone de apoyo técnico y el tiempo prefijado está dentro de lo programado para su conclusión.

Este estudio va a contribuir a la complementación de los informes sobre la planta en estudio cuyos efectos a nivel de los parámetros bioquímicos sanguíneos vamos a determinar con la idea futura que en un plazo no lejano podamos darle forma farmacéutica y tengamos a la mano un nuevo fitofármaco.

II MARCO CONCEPTUAL

Está comprobado que las plantas medicinales al igual que los medicamentos alopáticos presentan efectos indeseables , usan las mismas vías metabólicas y no están exentas de efectos tóxicos (7,11,16).

Los estudios referentes a este último punto constituyen hoy día una parte muy importante dentro del desarrollo de un nuevo fármaco y se extienden prácticamente a lo largo de todo el mismo. El propósito de los mismos es evaluar el riesgo o peligro potencial que un agente externo (xenobiótico) puede ocasionar sobre la salud humana cuando es objeto de exposiciones agudas o crónicas e inclusive muchas veces es difícil separar el efecto tóxico del efecto farmacológico (19). Ya en el siglo XVI, Paracelso afirmaba que "todas las sustancias son tóxicas y ninguna sustancia es tóxica, sólo la dosis determina la toxicidad". En la actualidad se advierte que también influye la susceptibilidad del paciente .

El presente estudio de investigación tiene como objetivo conocer los efectos que produce la administración de una dosis subaguda fija de extracto acuoso de la planta en estudio sobre los parámetros bioquímicos sanguíneos que tienen relación directa con los principales órganos de protección del organismo, para lo cual utilizaremos bioensayos. Los parámetros que nos sirven para objetivizar los efectos son enzimas plasmáticas y pruebas funcionales. Estas enzimas son indicativas de daño celular y dependerá su cuantificación de acuerdo al grado de agresión del xenobiótico.

Una vez que el xenobiótico ingresa al organismo impulsa la toxicocinética y la toxicodinamia. Considerado el cuerpo humano como una multitud de compartimentos separados por membranas biológicas de características lipofílicas e hidrófobas, a los que puede llegar el tóxico ,este se absorbe, distribuye, se transforma y excreta ,siendo estas dos ultimas fases medidas de protección. La movilización del xenobiótico al interior del cuerpo se realiza

por intermedio de un conjunto de procesos fisicoquímicos comunes a todas las etapas de la farmacocinética. .

La transferencia del tóxico por estas membranas se puede realizar por **difusión pasiva**, **filtración a través de los poros de la membrana**, por **transporte activo** y **picnocitosis por invaginación** ,siendo la pasiva el mecanismo más importante en la absorción de los tóxicos en sus distintas vías de penetración, fundamentalmente en la respiratoria y *digestiva*.

Dado que el tubo digestivo es una membrana biológica, por tanto, sólo accesible a las sustancias liposolubles, sólo serán éstas las que puedan absorberse por esta vía. Su lugar de absorción más importante es el estómago e intestino delgado; en ellos el mecanismo de absorción fundamental es la difusión pasiva, donde influye la concentración y solubilidad del xenobiótico ,superficie de contacto, el pH del medio (pH estómago 1 a 3 en duodeno de 5 a 7) , el estado de repleción gástrica, su vascularización ,velocidad de tránsito y por ultimo las Interacciones que favorecen o impiden la absorción .

Una vez el tóxico en la sangre se “distribuye “desde este lugar a los distintos compartimentos: fluidos extravascular (intra y extracelular), tejidos y lugares de depósito. Este fenómeno es el mecanismo más eficaz que tiene el organismo para defenderse de un tóxico letal que se degrada muy lentamente. La distribución es un sistema en equilibrio, pero ese equilibrio no se suele alcanzar nunca. De hecho no hay que esperar a que todos los compartimentos tengan la misma concentración para que se proceda a la excreción. La eliminación, tanto renal como respiratoria, empieza rápidamente. El paso a los tejidos, su fijación a los receptores no es uniforme, sino variable, al intervenir muchos factores, siendo el más importante la membrana.

La sustancia tóxica que ha pasado a la sangre por el proceso de la absorción debe atravesar muchas membranas biológicas más hasta llegar al lugar específico donde va a fijarse a su receptor. La pared capilar ofrece poca resistencia al paso de las sustancias químicas, tiene un tamaño de poro lo

suficientemente grande como para permitir el paso de sustancias hidrófilas de gran tamaño. Después se encontrarán membranas biológicas que sólo son asequibles a las sustancias lipófilas, y aun dentro de ellas hay peculiares, como la barrera hematoencefálica, que tiene un poro muy fino, un endotelio muy grueso y con pocas proteínas, de tal modo que sólo es franqueable por las sustancias liposolubles, en el niño está menos estructurado, de ahí que sea accesible, por ejemplo, al plomo dando una encefalitis que es muy rara en el adulto. Las sustancias altamente ionizadas penetran mal en el sistema nervioso central. Lo mismo cabe decir para la salida desde éste. La placenta tiene también sus peculiaridades, comportándose como una membrana lipóide, que es atravesada con facilidad por los compuestos liposolubles y con mucha dificultad por los hidrosolubles.

En la sangre el tóxico puede estar como tóxico libre o unido a proteínas (generalmente a la albúmina, que es la proteína transportadora por excelencia, aunque también puede hacerlo a otros más especializados, como la transferrina para el hierro, la ceruloplasmina para el cobre y la β -lipoproteína para sustancias muy liposolubles). Este complejo funciona a su vez como un mecanismo de reserva y desempeña un papel digno de considerar. El tóxico unido a proteínas no es activo desde el punto de vista toxicológico, ya que su tamaño molecular es muy grande y, en consecuencia, no puede difundir a los tejidos ni ser excretado. Tampoco podrá fijarse a sus receptores y producir los efectos tóxicos. La intensidad del efecto tóxico sólo depende del tóxico libre, que es el único eficaz. La unión tóxico-proteína suele ser reversible. El tóxico libre mantiene el equilibrio con el ligado, por lo que no se libera de esta unión o sólo lo hará lentamente. Cuando la fracción libre desaparece, la fracción ligada cede tóxico, manteniéndose en equilibrio.

La unión del xenobiótico a la proteína plasmática dependerá de la cantidad de esta última (considerar las patologías que cursan con hipoproteinemia), de que la proteína existente esté ya ocupada por otro agente químico (lo que explicaría ciertos procesos iatrogénicos), y del grado de afinidad de los agentes por las proteínas. Es el tóxico libre plasmático el que pasará a los tejidos.

La fijación a un tejido determinado o el paso a un órgano de depósito dependerán de varios factores: **Afinidad a proteínas, grado de ionización , fijación selectiva por afinidad química** (Ejemplo típico de esto es el plomo, que se fija en el hueso siguiendo el metabolismo del calcio. En el tejido óseo resulta inofensivo o puede alcanzar concentraciones letales: su acción tóxica sin embargo la realiza en los tejidos. El fluor se fija igualmente en el hueso. Por su parte el arsénico se acumula en los tejidos ricos en sustancias azufradas, como pelos, uñas, piel, etc.) , **y coeficiente de lipo-hidrosolubilidad** (Va a condicionar el almacenamiento y fijación en determinados lugares. Por esta razón todos los tóxicos muy liposolubles se fijan en los órganos ricos en grasa: sistema nervioso central y tejido adiposo)

Los depósitos actúan un poco como mecanismo defensivo al retener en este espacio muerto, o biológicamente inactivo, una importante cantidad de tóxico. Pero no debe olvidarse que son una reserva potencial de éste y pueden movilizarse dando origen a una alta concentración de sangre.

Los compuestos hidrosolubles se distribuirán de acuerdo con la riqueza en agua del tejido, así como con su irrigación, pero su permanencia en el organismo será breve, porque pronto serán eliminados por la orina sin que sufran reabsorción tubular.

Así como ingresaron los xenobióticos al organismo este también tiende a eliminar las sustancias extrañas a través de sus emunctorios, principalmente el riñón. Para esta eliminación no existe problema cuando se trata de sustancias hidrosolubles o muy disociadas, si lo hay, en cambio, con las liposolubles

Otra forma con la que cuenta nuestro organismo para deshacerse de las sustancias extrañas es mediante la biodegradación. Este mecanismo tiene como principal objetivo introducir una serie de alteraciones bioquímicas en la molécula (oxidación, reducción ,e hidrólisis que constituyen la fase inicial, y la ultima , la conjugación) que la transforme de liposoluble en hidrosoluble. Por esa parte, el metabolito engendrado suele ser menos activo desde el punto de

vista toxicológico, contribuyendo de este modo a la detoxicación. Ese descenso de la toxicidad de los metabolitos, no siempre se produce (ejemplo anión superóxido). Las enzimas que interviene en estos mecanismos se encuentran principalmente localizadas en el hígado, aunque pueden estar presentes, en menor concentración, en otras estructuras, tales como riñón, pulmón, intestino y cerebro.

2.1 ELIMINACIÓN DE LOS TÓXICOS

Las rutas de excreción de las sustancias tóxicas o de sus productos de biotransformación son la orina, la bilis, el aire espirado, el sudor, la saliva, la leche, la secreción gastrointestinal.

2.1.a. Excreción urinaria

Se puede realizar por filtración glomerular, transporte tubular pasivo y transporte tubular activo. Para la filtración glomerular la sustancia a eliminar debe cumplir ciertos requisitos como ser :el tamaño de partícula, las sustancias unidas a proteínas no se eliminan y aquellos que tienen una unión reversible se eliminan mal. En el transporte tubular pasivo el pH juega un rol importante. Por último en el transporte tubular activo actúan los carriers que transportan elementos polares, aun en contra de los gradientes, desde la sangre a la orina,

2.1.b. Excreción biliar

El hígado es el principal órgano donde se produce la biotransformación. Las sustancias así transformadas pasan a la sangre y a la bilis. Si se trata de sustancias hidrosolubles, pasan preferentemente a la bilis por un mecanismo de excreción activa. Cuando se excreta una sustancia no polar, será reabsorbida en el intestino y seguirá el ciclo enterohepático.

2.1.c. Otras vías de excreción

Aunque con menor frecuencia, los tóxicos pueden eliminarse por otras vías:

1. Por el estómago se puede eliminar bases
2. Por la saliva se excretan metales, tipo Hg y Pb, dando lesiones de eliminación y depósitos de sulfuros, responsables del ribete gingival (ribete de Burton de plomo, etc.).
3. Por la leche se eliminan muchas sustancias. Debe señalarse que el pH de la leche es más ácido y este puede contener mayor concentración de productos básicos, es más rica en grasa, contiene sustancias cuyo coeficiente de lipo/hidrosolubilidad es alto (insecticidas órganoclorados) y también contiene calcio, con lo que los metales ligados a él se eliminarán por esta vía, etc.
4. Por vía respiratoria se eliminan gases y vapores

2.2. MECANISMOS DE ACCION DE LOS TOXICOS

Debe entenderse por mecanismo de acción la lesión bioquímica inicial y responsable de las perturbaciones fisiológicas y/o anatomopatológicas derivadas de la interacción de un tóxico con un sistema vivo.

Los tóxicos pueden ejercer su acción de varias formas:

1. Global. Por ejemplo, los ácidos y álcalis, que origina una destrucción hística intensa por un mecanismo de necrosis.
2. Selectiva. Se refiere a la capacidad de un tóxico, a determinadas concentraciones, para afectar ciertas células y no otras . Las células afectadas y no afectadas pueden pertenecer al mismo órgano o a diferentes.

Los mecanismos por los que actúan los tóxicos son:

1. Alteración de la composición o fluidez de las membranas.
2. Generación de hipoxia
3. Alteraciones a nivel de metabolitos esenciales
4. Alteración de actividades enzimáticas
5. Alteraciones del nivel del material genético
6. Generación de intermediarios reactivos

Alteración de la composición o la fluidez de las membranas

La fluidez de la membrana viene determinada por:

1. El número de dobles enlaces
2. La cantidad de colesterol (encargado de proporcionar rigidez a la membrana)

Una alteración en la fluidez se traduce en una dificultad o alteración en la transmisión, como es el caso de el DDT que afecta la zona lipídica de la membrana, lo que provoca un estado de hiperexcitabilidad al favorecer la entrada de sodio. y por el contrario los anestésicos originan una estabilización o impermeabilización de la membrana al sodio.

Generación de hipoxia

Los tóxicos incluidos en este grupo pueden originar una deficiencia de oxígeno por mecanismos físicos o bioquímicos a nosotros nos interesan los segundos.

1. Las Asfixias bioquímicas. Corresponden a la interrupción de los procesos oxidativos celulares. En ellas pueden considerarse dos modalidades.
 - a) Interferencia con el transporte de oxígeno a las células (monóxido de carbono y tóxicos metahemoglobinizantes).

- b) Inhibición de los procesos enzimáticos implicados en la respiración hística (monóxido de carbono, ácido cianhídrico, etc.).
- 2.- Asfixias sutiles. Originan una hipoxia relativa, que puede causar daño celular, o al menos coadyuvar a su aparición. Ocurre así con el etanol: las células que están alrededor de la vena centrolobulillar están sometidos a una menor presión parcial de oxígeno. En los alcohólicos existe un aumento del metabolismo hepático a nivel centrolobulillar, que origina una necrobiosis y posterior fibrosis celular. Un resultado similar produce el tetracloruro de carbono que origina un edema de los hepatocitos, los cuales comprimen los sinusoides hepáticos, provocando así una isquemia.

Alteraciones a nivel de los metabolitos

Pueden incluirse en este mecanismo aquellos tóxicos que interfieren en el metabolismo intermediario de la célula de dos formas:

1. Originando una deficiencia en algunos metabolitos esenciales para el funcionamiento celular (déficit genuino). Por ejemplo Etionina: es un análogo del aminoácido metionina, que genera una deficiencia del ATP hepático.
2. Sustituyendo ciertos metabolitos en una cadena metabólica, con lo que se origina un bloqueo, en un proceso denominado síntesis letal. Por ejemplo el Fluoracetato: produce un bloque del ciclo de Krebs.

Alteración de actividades enzimáticas

Es uno de los mecanismos más clásicos y mejor conocidos en numerosos tóxicos. La acción del tóxico sobre las enzimas pueden manifestarse mediante:

1. Inhibición enzimática (es la más frecuente). Por ejemplo los Insecticidas organofosforados inhiben la acetilcolinesterasa (inhibición directa) bloqueo de cofactores necesarios para la actividad enzimática (inhibición indirecta)

2. Estimulación de la síntesis enzimática. Un ejemplo muy representativo es el hexaclorobenceno, insecticida organoclorado que estimula la síntesis de la enzima ALA-sintetasa.

Alteraciones a nivel del material genético

Los tóxicos que utilizan este mecanismo producen los siguientes efectos:

1. Lesión en el propio núcleo (radicales libres).
2. Alteración de los mecanismos de replicación, transcripción y síntesis proteica.

Algunos ejemplos dentro de este mecanismo pueden ser los siguientes:

1. Nitrosaminas. Son potentes carcinógenos que incluso pueden formarse en el tubo digestivo a partir de nitritos ingeridos. También se encuentran presentes en el humo del tabaco. Estos compuestos se transforman por hidroxilación en agentes alquilantes.
2. Amanitinas. Inhibe la RNA-polimerasa II, que da lugar a una disminución del RNA y, en consecuencia, a una alteración de la síntesis proteica.
3. Colchicina. Inhibe la formación del huso cromático en la mitosis, bloqueándola.
4. Hidroxilamina (NH_2OH). Actúa selectivamente sobre los residuos de citosina formando citosina-oxima. De manera similar actúa el ácido nitroso que transforma la citosina en uracilo.

Generación de intermediarios reactivos

Uno de los posibles resultados de la interacción de un agente químico con un sistema biológico es la metabolización de aquel compuesto a un intermediario químicamente reactivo, que, por sí mismos o a través de otros productos secundarios, puede conducir a cambios en la función celular y, en definitiva a lesiones hísticas, por lo común importantes. (9). En esencia, la toxicidad de tales intermediarios se basa en que casi todos los compuestos electrófilos

posean una gran afinidad por zonas ricas en electrones y son, por ello, extraordinariamente reactivos desde el punto de vista químico.

La mayoría de estos intermediarios reactivos son radicales libres. Un radical libre es cualquier molécula que tiene un número impar de electrones en su órbita externa.

Los intermediarios reactivos pueden actuar:

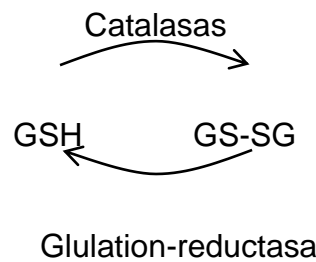
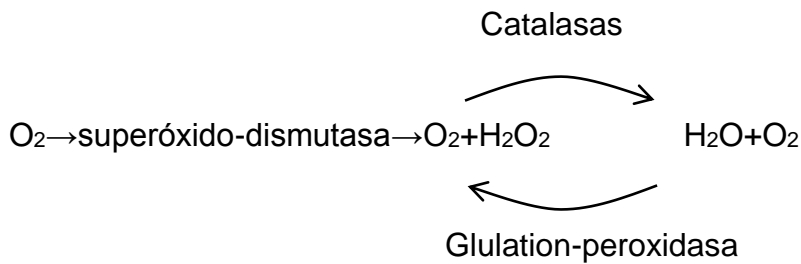
1. Uniéndose covalentemente a macromoléculas (ácidos, nucleicos, proteínas, etc.)
2. Produciendo peroxidación de lípidos: ello lleva al deterioro de los dobles enlaces de los lípidos poliinsaturados de las membranas celulares.

Además de lo anterior, los procesos iniciados por los radicales libres son especialmente perjudiciales por ser conservativos y propagativos, es decir, la interacción de un radical libre con los componentes celulares puede producir radicales secundarios y terciarios derivados de lípidos, aminoácidos, etc. Esta cascada amplificadora de efectos desencadenantes a partir de un radical inicial puede provocar la muerte de la célula.

Los radicales libres pueden generarse in vivo como subproductos del metabolismo oxidativo celular. Frente a esta posibilidad las células poseen una serie de mecanismos bioquímicos capaces, en condiciones normales, de neutralizar los efectos lesivos sobre su estructura y función. Los principales mecanismos de defensa frente a los radicales libres son:

1. Defensas no enzimáticas. Son reacciones con pequeñas moléculas localizadas en el citoplasma o en las membranas.
 - a) Glutati6n reducido.
 - b) A-Tocoferoles
 - c) B-Carotenos
 - d) Ascorbato

2. Defensas enzimáticas. El esquema que sigue muestra esta acción.



Debe insistirse en el hecho de que hay ciertos tóxicos capaces de utilizar simultáneamente más de uno de los mecanismos expuestos (mecanismos mixto), que adquieren así una gran complejidad. Pueden citarse como ejemplos representativos el alcohol y el tetracloruro de carbono.

2.3. CLINICA DE LAS INTOXICACIONES

Según que la intoxicación resulte de la adsorción rápida de una dosis aislada e importante del tóxico, o de la adsorción repetida y prolongada en el tiempo de dosis pequeña, resultan cuadros agudos o crónicos, de importancia desigual. Los primeros plantean problemas terapéuticos urgentes, pero el pronóstico suele ser favorable si el tratamiento ha podido instaurarse con suficiente precocidad; los segundos dan lugar a procesos de evolución tórpida que conducen de ordinario a graves estados de invalidez. En las intoxicaciones crónicas de gran variabilidad de los cuadros sindrómicos que originan impiden un estudio de conjunto; es de señalar que los síntomas pueden ser completamente diferentes a los de las intoxicaciones agudas por la misma sustancia. En las intoxicaciones agudas la sintomatología suele ser muy compleja.

Los fenómenos propios de los distintos venenos son muy variados y dependen de su vía de entrada, de su localización y afinidad por determinados órganos, *de las lesiones de los emunctorios*, etc. Por ello, una de las características más acusadas en los envenenamientos es la irregularidad de los síntomas, hasta el extremo de no poderse reconocer en ellos ningún cuadro clínico regular de una enfermedad determinada. Es muy significativo, no obstante, el comienzo repentino del cuadro, pasando el sujeto en muy breve tiempo de un estado satisfactorio de salud a uno de grave enfermedad. De ahí que toda enfermedad de comienzo brusco, de sintomatología que se agrava rápidamente o determinación mortal en breve plazo debe despertar siempre la sospecha de envenenamiento.

2.4. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA Y DESCRIPCIÓN DE LA ESPECIE EN ESTUDIO

De acuerdo al Sistema de Clasificación de Cronquist (1988), tiene la siguiente posición sistemática:

Reino : Plantae
Subreino : Tracheobionta
División : Magnoliophyta
Clase : Magnoliopsida
Subclase : Asteridae
Orden : Asterales
Familia : Asteraceae
Género : *Proustia*
Especie : *Proustia berberidifolia*

Nombre Vulgar: Tasa

Sinonimia: Pucka pucka, Aucupichana



Descripción: Arbusto resinoso, 1 m de alto, ramificado, leñoso, hojas subsésiles, ovada-espátulada, 0,5 - 1,1 cm de largo y 0,3 - 0,8 cm de ancho, glabro, trinervadas, margen espinuloso-denticulado. Capítulos sésiles.

Involucro acampanado 0,6 cm de longitud, filarias seriadas. Flores 6 - 9, corola blanca, bilabiado. Aquenio turbinado.

Distribución: En el Perú esta distribuido en los departamentos de Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Huancavelica, Junín, Lima, Moquegua y Tacna. Este arbusto crece desde los 2700-3900 m de altitud.

2.5. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

2.5.1. En el ámbito local

2.5.1.a. Autores Flores Osorio,R; Ortiz Faucheux,,R; Cuayla Becerra ,E; Ocampo Huaman,A. (17)

Título:

Efecto del extracto de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre el estrés oxidativo presentado durante la hepatotoxicidad inducida con tetracloruro de carbono en ratas de la variedad Ways y frente a un modelo experimental in Vitro; Tacna 2005.

Resumen:

El siguiente trabajo tiene el objetivo de demostrar el efecto antioxidante y posible efecto hepatoprotector del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) en dos modelos experimentales :in vitro e in vivo. Para el estudio in vitro se utilizó homogeneizado de hígado de rata y para el segundo modelo utilizamos ratas de la variedad Ways con pesos de 150-200g a los cuales se les indujo la hepatotoxicidad mediante la administración por via i.p de tetracloruro de carbono a una dosis de 1ml por Kg de peso corporal. Los animales se dividieron en tres grupos uno control normal, un segundo grupo que solo recibía tetracloruro de carbono por via i.p. y el tercero recibía el extracto acuoso a una concentración de 20mg/kg de peso corporal previo a la administración de tetracloruro de carbono (i.p). En ambos modelos el efecto antioxidante fue medido a través de los niveles de malonildialdehido (MDA) alcanzando valores

medios de 10.17uM/ml en el grupo normal y de 27.24 uM/ml en el segundo grupo con tetracloruro de carbono, frente al grupo con extracto que alcanza valores de 14.25 uM/ml .El daño hepático se determinó comprobando los niveles de transaminasas glutámopirúvica (TGP), alcanzando valores promedio de 121.29 U/l, frente al grupo del extracto con valores de 99.71U/l y el grupo control normal con valores medio de 18.47 U/l.

Los resultados obtenidos después de diez días de tratamiento, indican un efecto antioxidante y hepatoprotector del extracto acuoso debido a la disminución de malonildialdehido (MDA) y transaminasas (TGP), demostrado con un nivel de significación $p < 0.05$

2.5.1.b. Autores Flores Osorio,R; Ortiz Faucheux,,R; Cuayla Becerra ,E; Ocampo Huaman,A. (18)

Título:

Efecto del extracto de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre los niveles de óxido nítrico presentado durante la hepatotoxicidad inducida con tetracloruro de carbono en ratas de la variedad Ways y frente a un modelo experimental in Vitro; Tacna 2005.

Resumen:

El objetivo del presente trabajo es demostrar el efecto modulador del óxido nítrico y su posible efecto protector del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa)Se utilizaron ratas de la variedad ways con pesos de 150-200 g, a los cuales se les indujo hepatotoxicidad administrándoles tetracloruro de carbono por vía ip a dosis de 1ml por Kg de peso corporal. Los animales se dividieron en tres grupos uno control normal, un segundo grupo que solo recibía tetracloruro de carbono por vía ip. y el tercero recibía el extracto acuoso a una concentración de 20mg/kg de peso corporal previo a la

administración de tetracloruro de carbono (i.p) .La actividad vasodilatadora del oxido nítrico incrementado por el efecto del extracto acuoso fue medido a través de nitritos alcanzando valores medios de 7.124 uM/ml en el grupo normal y de 5.368 uM/ml en el grupo con tetracloruro, frente al grupo con extracto que alcanza valores de 20.596 uM/ml. El daño hepático se determinó comprobando los niveles de transaminasa TGP ,alcanzando valores promedio de 121.29 U/l, frente al grupo del extracto con valores de 99.71U/l y el grupo control normal con valores medio de 18.47 U/l.Y los niveles de TGO con valores medios de115.48U/l, frente al grupo del extracto con valores de 107.99U/l y el grupo control normal con valores medios de 30.038U/l. Los resultados obtenidos después de diez días de tratamiento, indican un efecto modulador positivo del oxido nítrico y hepatoprotector del extracto acuoso determinado en transaminasas ,demostrado con un nivel de significación $p < 0.05$

2.6. OBJETIVOS

2.6.1. General:

Conocer el efecto de una dosis subaguda de extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre la bioquímica sanguínea en *rattus norvegicus* de la variedad ways.

Específicos:

Determinar los efectos mas resaltantes a nivel hepático, renal y metabólico de las ratas de experimentación luego de la administración de dosis subaguda de extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) .

2.7. HIPOTESIS

2.7.a. CLASIFICACION GENERAL DE LA HIPOTESIS

- 1 por la naturaleza del problema de investigación: **tecnológica**
2. por el nivel de investigación: **hipótesis que establecen relación de causalidad**
- 3 por el método científico : **hipótesis deductiva**
- 4 por el numero de variables **bivariada de relación causal**

2.7.b. CLASE DE HIPOTESIS

- Hipótesis de investigación o alterna, específica.

2.7.c. SUBCLASE DE HIPOTESIS

- Hipótesis causales bivariadas

Enunciado

Dado que toda sustancia administrada por tiempo puede resultar potencialmente tóxica, es posible que el extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa), a la cual la creencia popular le atribuye propiedades benéficas ; produzca efectos nocivos en los parámetros bioquímicos sanguíneos de las ratas en experimentación cuando se administra en dosis subaguda.

2.8.- ANÁLISIS OPERACIONAL DE VARIABLES E INDICADORES

2.81.- PRESENTACIÓN DE VARIABLES

V₁: Variable independiente : dosis del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa)

V₂: Variable dependiente : efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa)

2.82.- CLASIFICACION DE LAS VARIABLES

- por su naturaleza y escala de medición :
 - V₁: cuantitativa o numérica : CONTINUA
 - V₂: cuantitativa o numérica: CONTINUA

- por su relación de causalidad :
 - V₁:INDEPENDIENTE .dosis de extracto *Proustia berberidifolia*
 - V₂: DEPENDIENTE :dosage de parâmetros bioquímicos

- por su manipulación efectuada por el investigador :
 - V₁: ACTIVA
 - V₂: ATRIBUTO

Tabla Nº 1 MATRIZ DE OPERACIONALIZACION

VARIABLES	CRITERIOS	PROCEDIMIENTOS	INDICADORES	SUBINDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
Variable Independiente V₁: Dosis del extracto acuoso de <i>Proustia berberidifolia</i> (tasa)	Dosis es la concentración de sustancia a administrar	Administración de una dosis constante de acuerdo al peso corporal (pc) del animal durante todo el experimento	Dosis	Grupos Numero Peso Via de administración Volumen administrado	Numérica continua
Variable Dependiente V₂: Efecto del extracto acuoso de <i>Proustia berberidifolia</i> (tasa)	Cambios cuantitativos en los valores de los parámetros bioquímicos a la mitad y al final del experimento comparado con el valor basal.	-medición de los valores de los parámetros bioquímicos en estado basal -medición de los valores de los parámetros bioquímicos a los 14 días después de administraciones. diarias de extracto -medición de los valores de los parámetros bioquímicos al termino del estudio	Pruebas bioquímicas	Aspartato aminotransferasa (ASAT,GOT), alanino aminotransferasa (ALAT,GPT), bilirrubina total directa e indirecta, fosfatasa alcalina ,albúmina (Alb), proteínas totales (PT), glucosa (Gluc), colesterol total (CT),c-HDL , c-LDL ,triglicéridos (TG), creatinina (Crea) y ácido úrico (AU).urea, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)	Numérica continua

.pc (peso corporal)

III PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

EL presente trabajo de investigación es analítico: experimental (prospectivo, longitudinal, de intervención, comparativo-explicativo), se utilizarán dos poblaciones.

3. -MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

3.1.a Material biológico

Estará constituido por 20 ratas albinas (*Rattus norvegicus*- 10 ratas hembras, 10 ratas machos) jóvenes y sanas de seis meses , similar peso no sobrepasando $\pm 20\%$ del valor medio pertinente Las hembras deben ser nulíparas y no grávidas.

Se deberá mantener constantes las condiciones de temperatura, humedad, iluminación y oscuridad natural durante los días que dure la investigación Se aplicará una iluminación artificial en una secuencia de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad El cuarto de experimentación estará a una temperatura de 22°C ($\pm 3^{\circ}\text{C}$). Aunque la humedad relativa debe ser como mínimo del 30% y preferiblemente no superior al 70%, salvo durante la limpieza del local, lo ideal es que esté comprendida entre el 50 y el 60 %. Antes de ser sometidos al método experimental tendrán un periodo, no menor de cinco días, de readaptación, aclimatación a las condiciones del laboratorio y especialmente uniformizados en su alimentación con un régimen alimenticio consistente en 30g. de alimento balanceado, el agua será *ad libitum* Todos estos procedimientos se realizan a fin de que estos tengan las condiciones estándares para el presente trabajo de investigación.

Tabla Nº 2: ANÁLISIS DE ALIMENTO BALANCEADO

COMPONENTE	CONCENTRACIÓN	COMPONENTE	CONCENTRACIÓN
Proteína	18.00% min	Cenizas	6.00%.Max
Carbohidratos	50.00% min	Calcio	0.90% min
Grasas	2.00% min	Fosforo	0.70% min
Fibra	4.00% Max	Humedad	13.00% Max

Fuente: Tomasino S. A.

3.1.a.1 Preparación del animal, vía de administración y requisitos de la dosis

La vía de administración será la oral mediante el método de intubación gástrica. La cantidad de dosis a administrar dependerá del peso del animal, tomando en consideración que la dosis debe ser la misma durante todo el ensayo. El volumen de extracto a administrar no debería sobrepasar 10 ml/kg del peso corporal, excepto en el caso de las soluciones acuosas, en las que se pueden usar 20 ml/kg. Se deberá reducir a un mínimo la variación en el volumen de las sustancias mediante el ajuste de la concentración, con el fin de asegurar que se utiliza un volumen constante en todos los niveles de dosis. A los grupos control solo se les administrará agua en la misma cantidad del volumen del extracto administrado. En el modelo experimental de toxicidad subaguda la cantidad de extracto a administrar a los grupos con tratamiento se rectificará semanalmente de acuerdo al peso del animal con la finalidad de cumplir con lo estipulado. La dosis se administrará antes del alimento.

3.1.b. Obtención del Extracto Acuoso

Se debe pesar en una balanza analítica 250g de la planta en estudio, previamente desecada, estabilizada y pulverizada. Por otro lado se deberá hervir agua destilada (1000ml). Una vez que la temperatura del agua baje a 80 °C se procede a agregar a la planta pulverizada, esperando 10 minutos, para luego filtrar y llevar a secado al vacío con cloruro de calcio (desecante) aproximadamente a 40°C, por 4-6 horas. Obtenido el extracto anhidro, se almacenará en lugar seco. Para obtener el extracto acuoso se disolverá la cantidad deseada del extracto desecado en agua destilada estéril (considerando volumen máximo de sol. por animal de 2ml), luego se filtrará al vacío con membrana filtrante de 0,2 - 0,4µm de diámetro de poro. La dosis en solución se preparará al momento de la administración con la finalidad de evitar que los productos de degradación puedan interferir en los ensayos o ser confundidos con los metabolitos. La cantidad deseada de extracto seco a administrar que corresponde a la dosis oral será de acuerdo al diseño experimental a emprender.

3.2 METODOS

3.2.a CONCENTRACION DE LA DOSIS A ADMINISTRAR

Debe hallarse una dosis subaguda ideal que nos permita concluir el experimento cumpliendo nuestros objetivos para lo cual primero se debe encontrar la dosis tóxica aguda.

La toxicidad aguda tiene por objeto determinar los efectos adversos de una dosis única y muy elevada de una sustancia o de dosis múltiples en un tiempo no mayor de 24 hora (2)(4)

Dosis letal 50 (DL₅₀) representa más o menos la dosis de la sustancia que produce la muerte en el 50% de los animales. (8) ,El protocolo básico de la DL₅₀ consiste en el tratamiento de grupos de animales con una serie matemáticamente seleccionada de dosis a fin de

determinar la dosis que mata al 50% del grupo y la función de dosis respuesta. **(6)** Idealmente cuando se pueda deben probarse tres vías de administración , varias dosis y en uno o ambos sexos, debiendo tomarse en cuenta factores como : edad, sexo, peso, especie, condiciones ambientales, acceso a la comida y el agua .**(10)**

En la actualidad existe el sistema armonizado mundial (SAM) que permite encontrar la DL₅₀ y categorizar el fármaco según su toxicidad al mismo tiempo reduce al mínimo el número de animales de experimentación.

3.2.a.1. Método

El presente método esta validado (23) (24) (20) (21) y reproduce las directrices de ensayo de la OCDE TG 420 (13) (14)(15)

3.2.a.1.1 Principio del método de ensayo

Se administran de manera gradual a grupos de animales de un solo sexo dosis fijas de 5, 50, 300 y 2.000 mg/kg (1) La dosis inicial se determina basándose en un estudio preliminar y consiste en determinar la dosis en que se prevé que produzca ciertos signos de toxicidad sin causar efectos tóxicos graves ni mortalidad. Pueden darse dosis más altas o más bajas a otros grupos de animales según la presencia o ausencia de signos de toxicidad o mortalidad. Este procedimiento continúa hasta que se determina la dosis que causa toxicidad manifiesta o sólo una muerte o cuando no se observan efectos a la dosis más alta o cuando ocurren muertes a la dosis más baja.

3.2.a.1.2. -Descripción del método

Selección de la especie animal: Se utilizaran ratas hembras jóvenes .

Alojamiento y alimentación : Las mismas condiciones generales expuestas anteriormente

Número de animales (20): Para cada nivel de dosis investigado se utilizará normalmente un total de cinco animales hembra. Este grupo de cinco animales estará compuesto de un animal del estudio preliminar al que se haya administrado la sustancia al nivel de dosis seleccionado más otros cuatro para el estudio principal del método de toxicidad aguda. Por no ser este experimento el objetivo fundamental del presente trabajo se ha obviado este grupo de animales en el total del material biológico.

Preparación de las dosis: En general, la sustancia en estudio se preparará diariamente poco antes de su uso y se administrará en un volumen constante para toda la gama de dosis que deban ensayarse y que figuran en gráfico N°1 del estudio preliminar, variando la concentración del preparado administrado. El volumen máximo de líquido que va a administrarse de una sola vez es de 2 ml.

3.2.a.1.3 Procedimiento

Administración de las dosis . Será administrada en una dosis única. Los animales se mantendrán en ayunas antes de la administración de la dosis. Tras el período de ayuno, los animales se pesarán antes de la administración. Una vez administrada ésta, se continuará el ayuno durante unas 3 ó 4 horas.

Estudio preliminar

La finalidad del estudio preliminar es determinar la dosis inicial adecuada para el estudio principal. La sustancia estudiada se administrará a c/ animal de manera secuencial.

según lo indicado en los gráficos respectivos. Este estudio preliminar se considerará terminado cuando pueda tomarse una decisión sobre la dosis inicial para el estudio principal o si se observara una muerte a la dosis fija más baja.

La dosis inicial para el estudio preliminar se seleccionará a partir de los niveles de dosis fija de 5, 50, 300 y 2000 mg/kg. Por razones de bienestar animal, se desaconseja el ensayo de sustancias de la categoría 5 del Sistema Armonizado Mundial (DL₅₀ entre 2000-5000 mg/kg) (15) con animales. Este ensayo sólo deberá plantearse en casos excepcionales.

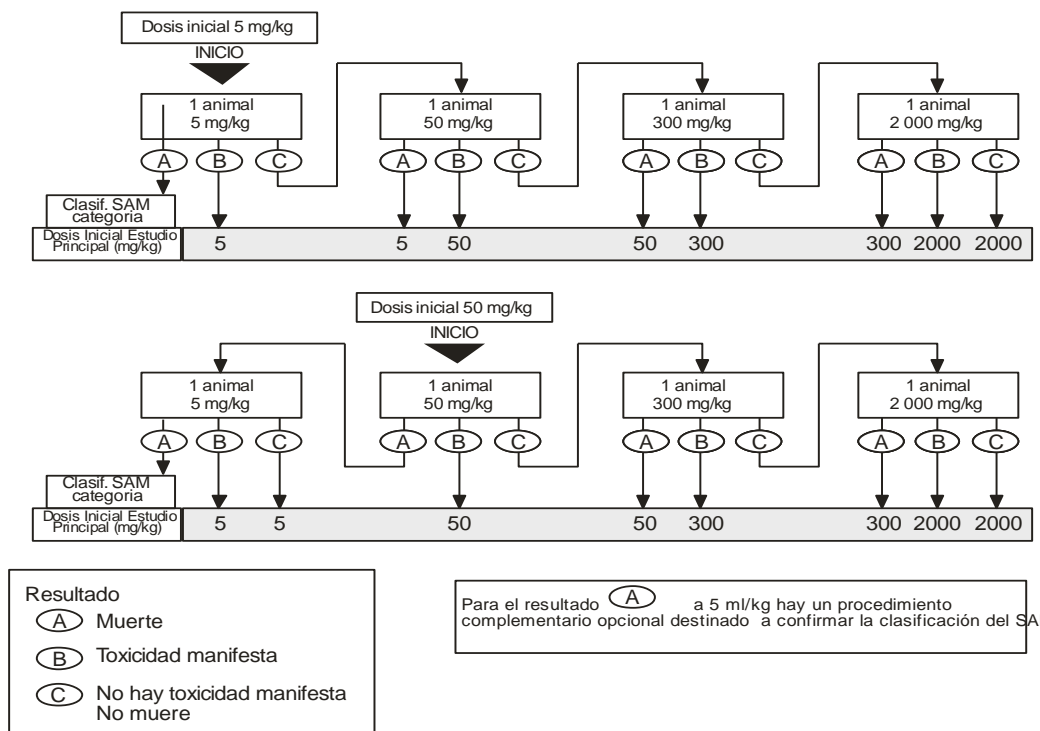


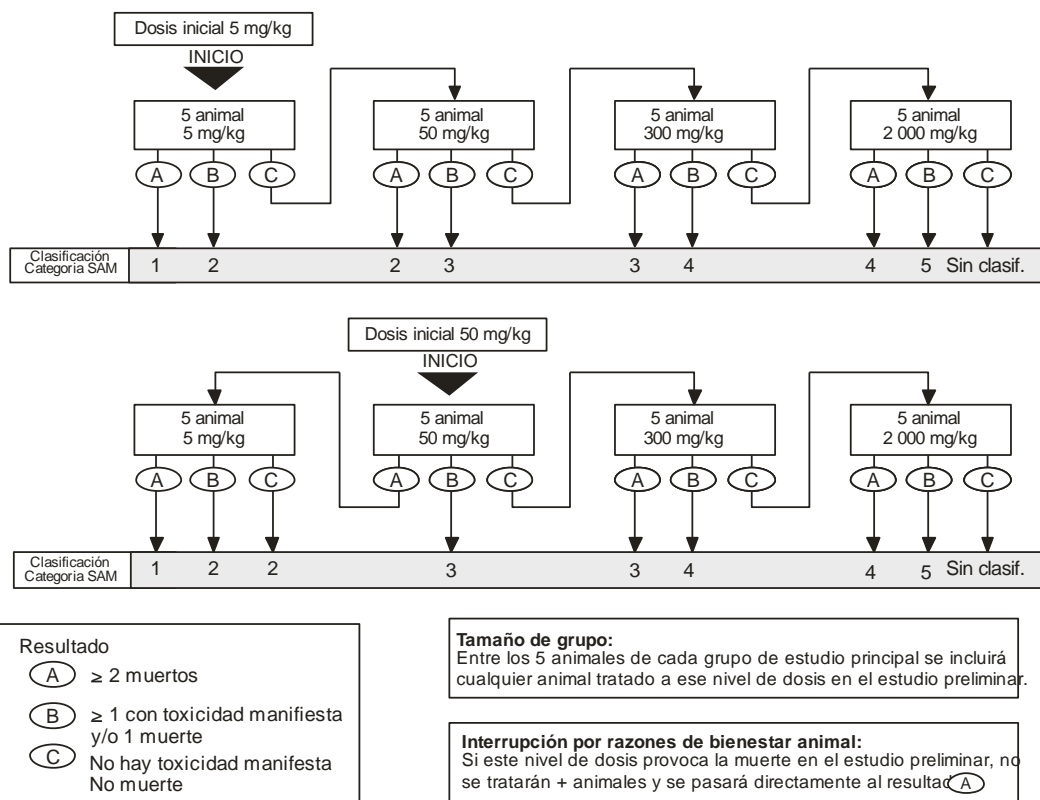
Grafico N° 1 Estudio Preliminar

Se dejará transcurrir un plazo mínimo de 24 horas entre las administraciones de dosis a cada animal. El período de observación de todos los animales será de, al menos, 14 días.

Estudio principal

Concluido el estudio preliminar se procede según grafico N° 2 del estudio principal con la finalidad de confirmar la categoría de peligro adecuada de la sustancia.

Para esta experiencia se necesitarán 4 animales hembras por grupo que son los que sobrarán del estudio preliminar. Donde se verificará la pérdida o ganancia de peso y el consumo de alimentos.



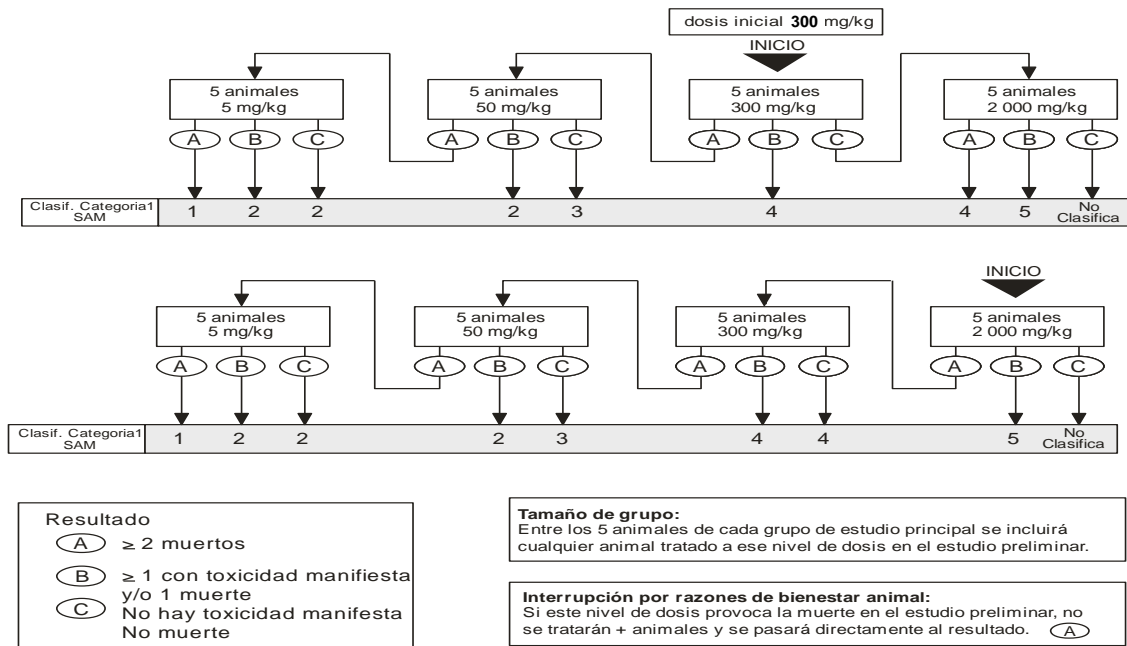


Grafico N° 2

El intervalo de tiempo entre la administración de dosis a cada nivel se determinará según la aparición, duración y gravedad de los signos tóxicos utilizando referencialmente el test de Irwin, una prueba multidimensional consistente en la observación de los efectos ,que sobre el animal integro se pueden producir después de administrar el xenobiótico.

El tratamiento de animales con la dosis siguiente no se realizará hasta que haya seguridad sobre la supervivencia de los animales previamente tratados puesto que puede presentarse toxicidad retardada.

Cada animal se pesará justo antes de la administración de la sustancia, y después al menos una vez por semana. Se calcularán y registrarán los cambios de peso. Al final de la prueba, los animales supervivientes se pesarán antes de sacrificarse de forma compasiva.

Todos los animales sometidos al ensayo, incluidos los que mueran durante su realización y los que se eliminen del estudio por razones de bienestar animal, se someterán a necropsia macroscópica y examen microscópico con la ayuda de un patólogo.

3.2.b. DETERMINACIÓN DE LOS EFECTOS SOBRE LA BIOQUÍMICA SANGUÍNEA MEDIANTE EL MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN ORAL CONTINUADA (28 DÍAS)

3.2.b.1. MÉTODO

3.2.b.1.1 Principio del método

La sustancia de ensayo se administrará diariamente a los animales de experimentación en dosis subaguda (5), de acuerdo a los resultados obtenidos en el trabajo previo, durante un período de 28 días. Se tomarán muestras al inicio del trabajo (Basal) ,a los 14 y 28 días.

Este método sirve para detectar productos químicos que además presentan un potencial efecto hepatotóxico y nefrotóxico lo que puede justificar la realización de investigaciones más profundas en este aspecto. De esta manera se establece la relación causa-efecto debido a que generalmente el grado de exposición es suficiente para producir signos suficientes de toxicidad. (2)(10)

3.2.b.1.2 Descripción del método

Preparación: la misma descrita al inicio del capítulo

Condiciones del ensayo.

- Animales de laboratorio: La misma clase descrita anteriormente .
- Número y sexo: Se utilizarán 20 animales (10 hembras y 10 machos) para la dosis establecida.
- Preparación del extracto y dosis: La preparación del extracto será como se indicó anteriormente y respetando la dosis que se seleccionará teniendo en cuenta la eventual toxicidad existente determinada en el experimento anterior mediante los gráficos de

los esquemas La dosis será constante de acuerdo al peso corporal del animal la cual debe seleccionarse aplicando el presente esquema y considerando que su administración será diaria y a una misma hora mediante sonda gástrica.

Se utilizaran 2 lotes de animales de ensayo de ambos sexos con sus respectivos grupos testigo o control. Los animales del lote testigo serán manipulados de la misma manera que los tratados y recibirán en lugar de la sustancia a ensayar solamente agua en igual volumen al utilizado en el grupo de tratamientos.

- Para la toma de muestra se utiliza la técnica de punción en la membrana anterior del ojo tras un ayuno del animal de 12 a 14 horas. La sangre se recibirá en tubos eppendorf con y sin anticoagulante dependiendo de la prueba a realizar y tomando todas las precauciones del caso para evitar interferencia en los resultados de las pruebas de laboratorio. La sangre se mantendrá en baño maría a 37°C por 40 minutos, y el suero se obtendrá por centrifugación a 4500 r.p.m por 15 minutos para luego ser almacenado a una temperatura entre 2°C - 8°C hasta el momento de su uso, considerando las advertencias y recomendaciones de los fabricantes de los reactivos de laboratorio.
- Deben hacerse determinaciones bioquímicas para investigar efectos tóxicos sobre determinados órganos importantes con muestras sanguíneas obtenidas de todos los animales al inicio del estudio de investigación, a mitad y a los 28 días justo antes de su sacrificio o como parte del método de sacrificio (aparte de los moribundos o sacrificados a lo largo del ensayo).

En general, es necesario aplicar un enfoque flexible, en función de las especies y los efectos observados o esperados con una sustancia determinada.

Si los datos de que se dispone sobre antecedentes no son adecuados, debe considerarse la determinación de variables bioquímicas antes de iniciar la administración de la sustancia.

3.2.b.1.3 Procedimiento

Antes de iniciar la administración de la sustancia en estudio los animales pertenecientes a todos los grupos de experimentación, previamente aclimatados, se mantendrán en ayunas antes de la extracción de la primera muestra de sangre, la cual nos permitirá obtener los valores basales de los parámetros a estudiar. También se tomarán muestras de sangre a los 14 días según sea el caso y al final del experimento.

Las determinaciones bioquímicas a realizar serán para investigar los efectos tóxicos importantes sobre órganos primordiales y actividades fisiológicas. El último día de la experimentación las muestras sanguíneas serán obtenidas de todos los animales justo antes de su sacrificio o como parte del método de sacrificio. Los parámetros medibles del plasma o del suero para el presente trabajo figuran en la tabla N° 1, variables dependientes.

Para confirmar los resultados obtenidos de las pruebas bioquímicas una vez sacrificados los animales se podrá practicar una necropsia macroscópica, peso de órganos, y examen histopatológico.

3.3. CAMPO DE VERIFICACIÓN:

3.3.1 Ubicación espacial:

Precisión del lugar

- Ámbito general : departamento de Tacna-Perú
- Ámbito específico: Provincia de Tacna

Características del lugar:

Ámbito Institucional: Laboratorio de Bioquímica y Nutrición de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann de Tacna.

Laboratorio Clinitox (Clínico Toxicológico) de Tacna (San Martín 872, 2do piso. Tacna)

Bioterio de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann de Tacna y personal capacitado

3.3.2. Ubicación temporal: El trabajo es prospectivo

3.3.3- Unidades de estudio

3.3.3-1 Población accesible : 20 ratas albinas (***Rattus norvegicus***- 10 ratas hembras , 10 ratas machos

3.3.3.2 Características de la población accesible

Crterios de inclusión : animales jóvenes y que sean diagnosticados por el veterinario como saludables ,de seis meses , similar peso no sobrepasando +-20% del valor medio pertinente Las hembritas deben ser nulíparas y no grávidas.

3.4. CONTROL DE LA PRUEBA

Todas las mediciones tienen su grupo control ,la variable que debe controlarse es la ansiedad y el estrés del animal que debe neutralizarse con un buen diseño experimental durante todo el proceso.

:

3.5. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

3.5.1. Organización solicitud a los respectivos responsables pidiendo permiso y apoyo logístico de bioterio y laboratorio de Bioquímica y Nutrición de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann (U:N:J:B:G.) de Tacna. Solicitud pidiendo apoyo logístico de laboratorio al Director del laboratorio CLINITOX,

3.5.2. Recursos.

3.5.2.a Recursos Humanos.- El estudio estará cargo del mismo doctorando ,con la colaboración de dos auxiliares para el desarrollo de la parte de laboratorio y manejo de animales. Además se contará con el apoyo de un veterinario y un medico patólogo. La parte de preparación de dosis ,tratamiento de resultados como su interpretación serán realizados por el doctorando de acuerdo al esquema de este plan.

3.5.2.b. Recursos financieros.

El presupuesto será autofinanciado por el doctorando, cuya suma asciende a \$1,500.00 distribuido como sigue

Personal	\$	400.00
Materiales	\$	600.00
Servicios	\$	500.00

	\$	1,500.00

3.5.3 Validación de los instrumentos.

Prueba piloto Se realiza un estudio previo con lo que se desea lograr los siguientes objetivos; hacer los ajustes necesarios y optimizar el trabajo especialmente a nivel de laboratorio.

3.6. ESTRATEGIA PARA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS PLAN DE TABULACION Y ANALISIS

3.6.a. NIVEL DE SISTEMATIZACION DE DATOS

3.6. a. 1 **Tipo de procesamiento** : mixto (manual y computarizado)

3.6. a. 2 **Sistematización:**

Plan de análisis (tratamiento estadístico)

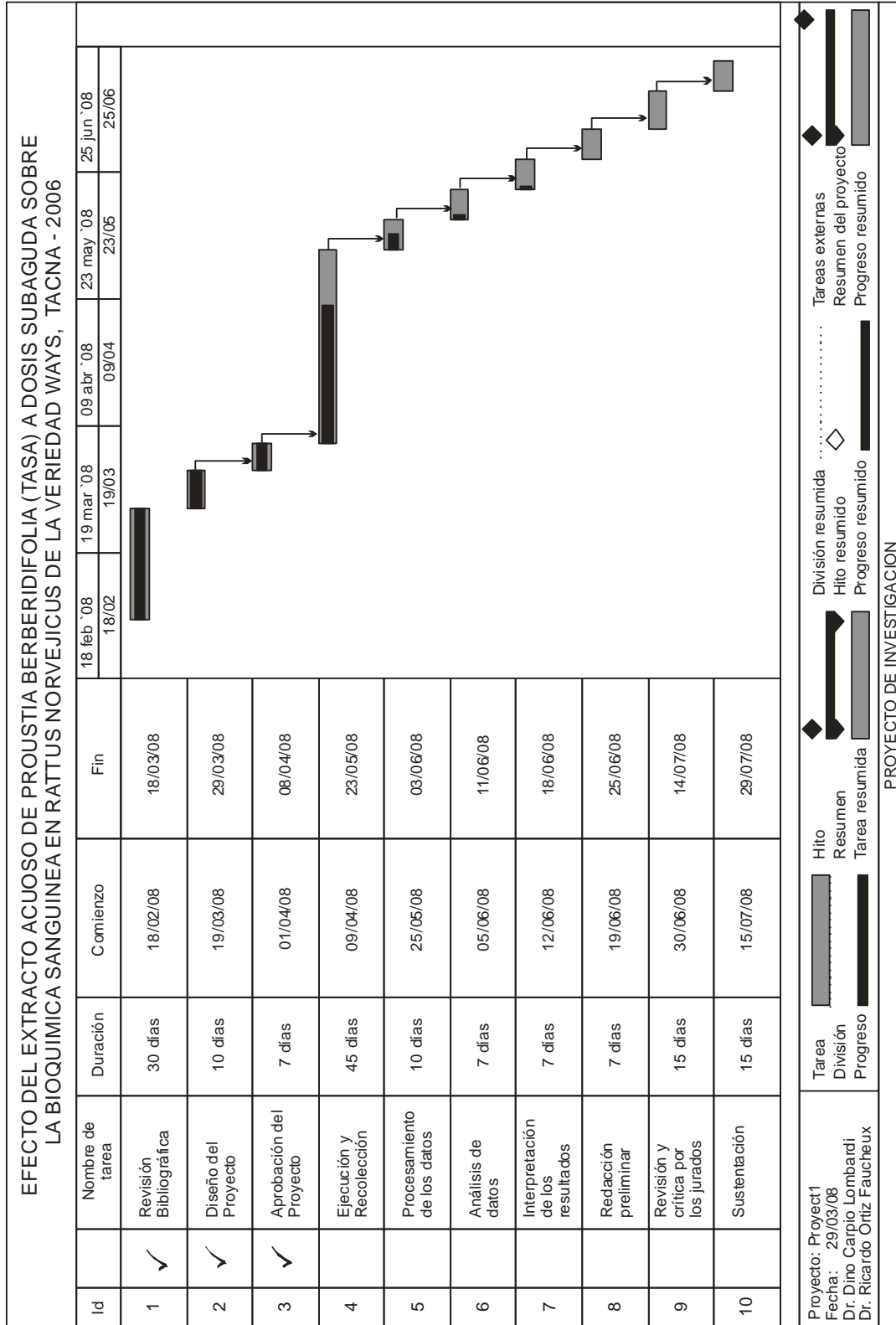
- Técnicas estadísticas: Estadística descriptiva e inferencial
- Plan de tabulación: Cuadros o tablas
- utilización de gráficos.

3.6. a. 3 **Nivel de estudio de los datos**

- Metodología de interpretación de los datos; Vinculación de datos. Tipo relación
- Modalidad: Mixto (interpretación subsiguiente a cada tabla o grafico)
- Operaciones de interpretación de datos .Por relación y correlación
- Niveles de interpretación : explicativo

IV.- PARTE

A. CRONOGRAMA DE TRABAJO gant



V BIBLIOGRAFIA BASICA

1. **BRITISH TOXICOLOGY SOCIETY WORKING PARTY ON TOXICITY (1984).**
Special report: a new approach to the classification of substances and preparations on the basis of their acute toxicity. Human Toxicol., 3, 85-92.
2. **COTILLO, A. P.; ROJAS, A. L.** 1990, "Métodos Farmacológicos en la investigación de productos vegetales". Edic. 1ra, Edit. Gráfica Jiménez.(2)
3. **CHAN P.K AND A.W. HAYES (1994)** Chapter 16 Acute Toxicity and Eye Irritation n: Principles and Methods of Toxicology . 3 rd Edition. A.W. Hayes, Editor. Raven Press, Ltd. New York, USA
4. **DONAL J. ECOBICHON.,** 1990 Métodos Farmacológicos en la Investigación de productos vegetales . 1era Edición .Gráfica Jiménez
5. **DONAL J. ECOBICHON,** 1997 Ed. The Basis of Toxicity Testing. 2ª Edición- CRC Press, ISBN 0-8493-8554-7
6. **FABRE,T.R.** (1977) "Tratado de Toxicología".Edit. Paraninfo. México D. F.
7. **FRIEDMAN M, HENIKA PR, MACKEY BE.**1996 Feeding of potato,tomato and eggplant alkaloids effects food consumption and body and liver weight in mice.1996.Journal of nutrition.126:989-999.
8. **GISBERT, C. J. A.** (1994). Medicina legal y toxicología. Edic. 5ta. Edit. Salvat.
9. **GOODMAN Y HILLMAN.** (1997): "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". Edic. IX.
10. **GUERCI, A.A.** (1990). Métodos de análisis clínico y su interpretación. Edit. Labor.
11. **INSTITUTO DE MEDICINA TRADICIONAL.** Toxicidad aguda de doce especies vegetales de la amazonía peruana con

- propiedades medicinales 1997 IPSS Iquitos Perú.
12. **MANGAN JL** (1998) Nutritional effects of tannins in animal feeds. Nutrition Research Reviews.1988.1;209-2331
13. **ORGANIZACION PARA LA COOPERACION ECONOMICA Y DESARROLLO COMERCIAL**
OCDE (2001). Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N. 24. Paris.
14. **ORGANIZACION PARA LA COOPERACION ECONOMICA Y DESARROLLO COMERCIAL**
OCDE (2000). Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N. 19.
15. **ORGANIZACION PARA LA COOPERACION ECONOMICA Y DESARROLLO COMERCIAL**
OCDE (1998). Harmonised Integrated Hazard Classification for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals in November 1998, Part 2, p.11 [<http://webnetl.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-documents-521-14-no-24-no-O,FF.html>].
16. **ORTIZ R.** (2001) Efecto de la Solanum melongena (berenjena) en el perfil lipídico y en la actividad oxidativa

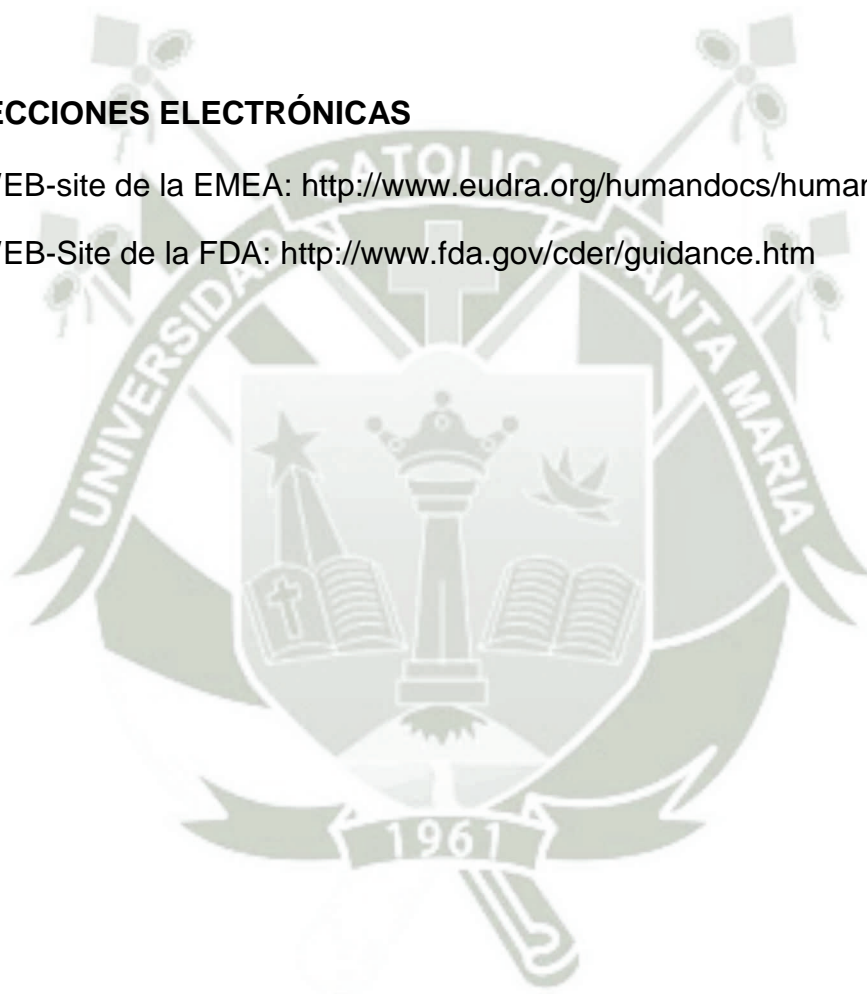
de conejos con hiperlipemia experimentalmente inducida y con normolipemia .Tacna 2001

17. **ORTIZ R, FLORES O, CUAYLA E, OCAMPO A** (2005)
Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) sobre el estrés oxidativo presentado durante la hepatotoxicidad inducida con tetracloruro de carbono (CCL4) en ratas de la variedad ways y frente a un modelo experimental in vitro. Tacna 2005
18. **ORTIZ R, FLORES O, CUAYLA E, OCAMPO A** (2005)
Efecto del extracto de *Proustia berberidifolia* (TASA) sobre los niveles de óxido nítrico presentado durante la hepatotoxicidad inducida con tetracloruro de carbono en ratas de la variedad Ways y frente a un modelo experimental in Vitro; Tacna 2005.
19. **RANG HP ,DALE MM**, (2000) Farmacología Harcourt Brace de España SA 40.972-973
20. **STALLARD, N. AND WHITEHEAD, A.** (1995). Reducing numbers in the fixed-dose procedure. Human Exptl. Toxicol., 14, 315-323. Human Exptl. Toxicol
21. **STALLARD, N., WHITEHEAD, A. AND RIDGEWAY, P.** (2002). Statistical evaluation of the revised fixed dose procedure.- Hum. Exp. Toxicol., 21, 183-196.
22. **USOA E. BUSTO, CLAUDIO A NARANJO Y COL** (1992)
Métodos de Farmacología Clínica OPS 01-1992 Programa regional de medicamentos esenciales.
23. **VAN DEN HEUVEL, M.J., DAYAN, A.D. AND SHILLAKER, R.O.** (1987). Evaluation of the BTS approach to the testing of substances and preparations for their acute toxicity. Human Toxicol., 6, 279-291.

24. **VAN DEN HEUVEL, M.J., CLARK, D.G., FIELDER, R.J., KOUNDAKJIAN, P.P., OLIVER, G.J.A., PELLING, D., TOMLINSON, N.J. AND WALKER, A.P. (1990).**
The international validation of a fixed-dose procedure as an alternative to the classical LD50 test. *Fd. Chem. Toxicol.* 28, 469-482 (3).
25. **WHITEHEAD, A. AND CURNOW, R.N. (1992).**
Statistical evaluation of the fixed-dose procedure. *Fd. Chem. Toxicol.*, 30, 313-324

DIRECCIONES ELECTRÓNICAS

- 25.WEB-site de la EMEA: <http://www.eudra.org/humandocs/humans/ich.htm>
- 26.WEB-Site de la FDA: <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>



VI ANEXOS

1.-FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

“EFECTO DEL EXTRACTO ACUOSO DE PROUSTIA BERBERIDIFOLIA (tasa) A DOSIS SUBAGUDA SOBRE LA BIOQUÍMICA SANGUÍNEA EN RATTUS NORVEGICUS DE LA VARIEDAD WAYS. TACNA - 2006”

1. Grupo

2.- sexo

2. Peso

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Peso (gr)														

Día	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Peso (gr)														

3. dosis

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
mg/kg pc														

Día	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
mg/kg pc														

4. Hora de administración

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
hora														

Día	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Hora														

6.—Parámetros bioquímicos

	Basal	14 días	28 días
Glucosa			
Creatinina			
Colesterol Total			
HDL			
LDL			
TRIGLICERIDOS			
Ac. Úrico			
BUN			
Urea			
Bilirrubina total			
Bilirrubina directa			
Bilirrubina indirecta			
Transaminasa TGO			
Transaminasa TGP			
Fofatasa alcalina			
Proteína total			
Albumina			
Amilasa			

7.- Día de muerte

2.-SOLICITUDES PARA ACCEDER A LAS UNIDADES DE ANÁLISIS

Tacna , 10 de marzo del 2006

Sr. Dr.

Roberto Castellanos

Responsable del laboratorio de Bioquímica y Nutrición

Universidad Jorge Basadre Grohoman de Tacna

Presente:

Solicito colaboración .

Distinguido profesional ,el motivo de la presente es para solicitarle tenga a bien brindarme las facilidades del caso en el laboratorio a su cargo para el desarrollo de la tesis doctoral titulada

“Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a dosis subaguda sobre la bioquímica sanguínea en *Rattus norvegicus* de la variedad ways. Tacna - 2006”

la cual será desarrollada por el abajo firmante. Sin más que decir y esperando contar con su apoyo me despido

atentamente

Mgr. Ricardo Ortiz Faucheux

Tacna , 10 de marzo del 2006

Sr. Dr.

José Vela Velarde

Director del laboratorio Clinitox

Presente:

Solicito colaboración .

Distinguido profesional ,el motivo de la presente es para solicitarle tenga a bien brindarme las facilidades del caso en el laboratorio a su cargo para el desarrollo de la tesis doctoral titulada

“Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a dosis subaguda sobre la bioquímica sanguínea en *Rattus norvegicus* de la variedad ways. Tacna - 2006”

la cual será desarrollada por el abajo firmante. Sin más que decir y esperando contar con su apoyo me despido

atentamente

Mgr. Ricardo Ortiz Faucheux

Tacna , 10 de marzo del 2006

Sr. Prof.

Jefe del bioterio

UNJBG de Tacna

Presente:

Solicito colaboración .

Distinguido profesional ,el motivo de la presente es para solicitarle tenga a bien brindarme las facilidades del caso en el laboratorio a su cargo para el desarrollo de la tesis doctoral titulada

“Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a dosis subaguda sobre la bioquímica sanguínea en *Rattus norvegicus* de la variedad ways. Tacna - 2006”

la cual será desarrollada por el abajo firmante. Sin más que decir y esperando contar con su apoyo me despido

atentamente

Mgr. Ricardo Ortiz Faucheux

Tacna , 10 de marzo del 2006

Sr. Dr.

Elcorbarrutia

Médico Veterinario

UNJBG de Tacna

Presente:

Solicito colaboración en trabajo de investigación

Distinguido profesional ,el motivo de la presente es para invitarlo a participar en el desarrollo de la tesis doctoral titulada

“Efecto del extracto acuoso de *Proustia berberidifolia* (tasa) a dosis subaguda sobre la bioquímica sanguínea en *Rattus norvegicus* de la variedad ways. Tacna - 2006”

la cual será desarrollada por el abajo firmante. Sin más que decir y esperando contar con su valiosos apoyo me despido

atentamente

Mgr. Ricardo Ortiz Faucheux

ANEXO 2: MODELO DE TRES NIVELES DE MEDICIÓN

A) ESTADISTICA DESCRIPTIVA

TABLA Nº 30

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 14D, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Glucosa	Macho	Control	Basal	93.8000	7.19027	5
			Medición 14 días	87.2000	3.70135	5
			Medición 28 días	107.8000	10.70981	5
			Total	96.2667	11.42345	15
		con tratamiento	Basal	95.8400	8.17117	5
			Medición 14 días	71.4000	8.90505	5
			Medición 28 días	97.0000	6.16441	5
			Total	88.0800	14.20841	15
		Total	Basal	94.8200	7.33542	10
			Medición 14 días	79.3000	10.52035	10
			Medición 28 días	102.4000	10.01332	10
			Total	92.1733	13.33378	30
	Hembra	Control	Basal	85.6600	21.70145	5
			Medición 14 días	96.8000	6.34035	5
			Medición 28 días	100.8000	13.21741	5
			Total	94.4200	15.48950	15
		con tratamiento	Basal	95.9800	10.03354	5
			Medición 14 días	73.6000	12.54193	5
			Medición 28 días	105.4000	3.64692	5
			Total	91.6600	16.37323	15
		Total	Basal	90.8200	16.84160	10
			Medición 14 días	85.2000	15.40418	10
			Medición 28 días	103.1000	9.45692	10
			Total	93.0400	15.72307	30
	Total	Control	Basal	89.7300	15.83337	10
			Medición 14 días	92.0000	7.03957	10
			Medición 28 días	104.3000	11.92616	10
			Total	95.3433	13.40542	30
con tratamiento		Basal	95.9100	8.62689	10	
		Medición 14 días	72.5000	10.31988	10	
		Medición 28 días	101.2000	6.51153	10	
		Total	89.8700	15.17210	30	
Total		Basal	92.8200	12.80837	20	
		Medición 14 días	82.2500	13.19041	20	
		Medición 28 días	102.7500	9.48614	20	
		Total	92.6067	14.46000	60	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL,14D,28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Creatinina	Macho	Control	Basal	6.9600	.63087	5
			Medicion 14 dias	6.3800	.39623	5
			Medición 28 dias	6.3800	.39623	5
			Total	6.5733	.53247	15
		Con tratamiento	Basal	7.1000	.54772	5
			Medicion 14 dias	8.2600	.66933	5
			Medición 28 dias	6.7000	.61237	5
			Total	7.3533	.88871	15
		Total	Basal	7.0300	.56184	10
			Medicion 14 dias	7.3200	1.11833	10
			Medición 28 dias	6.5400	.51467	10
			Total	6.9633	.82189	30
	Hembra	Control	Basal	7.3800	.79183	5
			Medicion 14 dias	6.0600	.83845	5
			Medición 28 dias	7.5800	1.06160	5
			Total	7.0067	1.09052	15
		Con tratamiento	Basal	7.5200	.52631	5
			Medicion 14 dias	7.1000	.95131	5
			Medición 28 dias	6.8400	1.33529	5
			Total	7.1533	.96501	15
		Total	Basal	7.4500	.63814	10
			Medicion 14 dias	6.5800	1.00753	10
			Medición 28 dias	7.2100	1.20227	10
			Total	7.0800	1.01452	30
	Total	Control	Basal	7.1700	.71032	10
			Medicion 14 dias	6.2200	.64083	10
			Medición 28 dias	6.9800	.98522	10
			Total	6.7900	.87152	30
		Con tratamiento	Basal	7.3100	.55267	10
			Medicion 14 dias	7.6800	.98748	10
Medición 28 dias			6.7700	.98212	10	
Total			7.2533	.91717	30	
Total		Basal	7.2400	.62357	20	
		Medicion 14 dias	6.9500	1.10334	20	
		Medición 28 dias	6.8750	.96348	20	
		Total	7.0217	.91727	60	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL,14D,28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Colesterol Total	macho	Control	Basal	103.2000	10.80278	5
			Medicion 14 dias	96.6000	3.71484	5
			Medición 28 dias	80.0000	5.14782	5
			Total	93.2667	12.12121	15
		Con tratamiento	Basal	105.0000	10.95445	5
			Medicion 14 dias	65.4000	13.92121	5
			Medición 28 dias	66.2000	3.34664	5
			Total	78.8667	21.42051	15
		Total	Basal	104.1000	10.30049	10
			Medicion 14 dias	81.0000	19.04381	10
			Medición 28 dias	73.1000	8.34599	10
			Total	86.0667	18.60281	30
	hembra	Control	Basal	110.8000	17.03526	5
			Medicion 14 dias	98.0000	3.67423	5
			Medición 28 dias	82.8000	5.76194	5
			Total	97.2000	15.38181	15
		Con tratamiento	Basal	122.2000	14.20211	5
			Medicion 14 dias	80.2000	8.61394	5
			Medición 28 dias	75.2000	3.70135	5
			Total	92.5333	23.63673	15
		Total	Basal	116.5000	15.96002	10
			Medicion 14 dias	89.1000	11.26893	10
			Medición 28 dias	79.0000	6.07362	10
			Total	94.8667	19.73747	30
Total	control	Basal	107.0000	14.03171	10	
		Medicion 14 dias	97.3000	3.56059	10	
		Medición 28 dias	81.4000	5.35828	10	
		Total	95.2333	13.75320	30	
	Con tratamiento	Basal	113.6000	15.00518	10	
		Medicion 14 dias	72.8000	13.41475	10	
		Medición 28 dias	70.7000	5.79367	10	
		Total	85.7000	23.22773	30	
	Total	Basal	110.3000	14.53888	20	
		Medicion 14 dias	85.0500	15.78632	20	
		Medición 28 dias	76.0500	7.72198	20	
		Total	90.4667	19.52614	60	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 14D, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
HDL	macho	control	Basal	26.3200	13.19894	5
			Medicion 14 dias	34.1600	5.22140	5
			Medición 28 dias	31.3600	5.72259	5
			Total	30.6133	8.84282	15
		Con tratamiento	Basal	34.9000	15.25254	5
			Medicion 14 dias	23.0800	2.25211	5
			Medición 28 dias	34.1600	2.84042	5
			Total	30.7133	10.07648	15
		Total	Basal	30.6100	14.18704	10
			Medicion 14 dias	28.6200	6.96225	10
			Medición 28 dias	32.7600	4.50757	10
			Total	30.6633	9.31500	30
	hembra	control	Basal	15.9000	1.11803	5
			Medicion 14 dias	31.3800	3.01861	5
			Medición 28 dias	30.5400	4.12771	5
			Total	25.9400	7.87118	15
		Con tratamiento	Basal	15.3200	1.71231	5
			Medicion 14 dias	24.2800	4.35109	5
			Medición 28 dias	26.5400	.76681	5
			Total	22.0467	5.61845	15
		Total	Basal	15.6100	1.39718	10
			Medicion 14 dias	27.8300	5.14459	10
			Medición 28 dias	28.5400	3.50403	10
			Total	23.9933	7.00492	30
	Total	control	Basal	21.1100	10.39919	10
			Medicion 14 dias	32.7700	4.27942	10
			Medición 28 dias	30.9500	4.72376	10
			Total	28.2767	8.56197	30
		Con tratamiento	Basal	25.1100	14.53245	10
			Medicion 14 dias	23.6800	3.32693	10
			Medición 28 dias	30.3500	4.46946	10
			Total	26.3800	9.14777	30
Total		Basal	23.1100	12.46895	20	
		Medicion 14 dias	28.2250	5.97176	20	
		Medición 28 dias	30.6500	4.48629	20	
		Total	27.3283	8.83621	60	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL,14D,28D	MEDIA	DESV TÍP.	N
LDL	macho	control	Basal	57.8000	19.67740	5
			Medicion 14 dias	33.8000	3.42053	5
			Medición 28 dias	46.8000	5.71839	5
			Total	46.1333	15.04691	15
		Con tratamiento	Basal	57.2000	19.91733	5
			Medicion 14 dias	33.4000	11.14899	5
			Medición 28 dias	25.0000	2.91548	5
			Total	38.5333	18.72304	15
		Total	Basal	57.5000	18.66815	10
			Medicion 14 dias	33.6000	7.77746	10
			Medición 28 dias	35.9000	12.26060	10
			Total	42.3333	17.13100	30
	hembra	control	Basal	80.2000	15.36880	5
			Medicion 14 dias	51.2000	2.77489	5
			Medición 28 dias	39.2000	2.28035	5
			Total	56.8667	19.71173	15
		Con tratamiento	Basal	80.4000	15.37205	5
			Medicion 14 dias	44.6000	9.98999	5
			Medición 28 dias	34.2000	2.77489	5
			Total	53.0667	22.75480	15
		Total	Basal	80.3000	14.49176	10
			Medicion 14 dias	47.9000	7.73807	10
			Medición 28 dias	36.7000	3.56059	10
			Total	54.9667	21.00654	30
	Total	control	Basal	69.0000	20.40697	10
			Medicion 14 dias	42.5000	9.62924	10
			Medición 28 dias	43.0000	5.73488	10
			Total	51.5000	18.07408	30
		Con tratamiento	Basal	68.8000	20.75679	10
			Medicion 14 dias	39.0000	11.59502	10
			Medición 28 dias	29.6000	5.54176	10
			Total	45.8000	21.76742	30
Total		Basal	68.9000	20.03392	20	
		Medicion 14 dias	40.7500	10.52753	20	
		Medición 28 dias	36.3000	8.79653	20	
		Total	48.6500	20.04303	60	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL,14D,28D	MEDIA	DESV. TIP.	N
Triglicéridos	macho	control	Basal	51.2000	5.54076	5
			Medición 14 días	77.0000	3.60555	5
			Medición 28 días	71.2000	1.48324	5
			Total	66.4667	11.99921	15
		Con tratamiento	Basal	88.0000	25.68073	5
			Medición 14 días	44.6000	9.04434	5
			Medición 28 días	70.4000	23.31952	5
			Total	67.6667	26.59932	15
		Total	Basal	69.6000	26.13299	10
			Medición 14 días	60.8000	18.26837	10
			Medición 28 días	70.8000	15.58347	10
			Total	67.0667	20.28407	30
	hembra	control	Basal	38.6000	6.54217	5
			Medición 14 días	68.6000	1.51658	5
			Medición 28 días	69.4000	2.40832	5
			Total	58.8667	15.31977	15
		Con tratamiento	Basal	55.4000	13.10725	5
			Medición 14 días	48.8000	10.25671	5
			Medición 28 días	69.6000	1.51658	5
			Total	57.9333	12.66867	15
		Total	Basal	47.0000	13.18248	10
			Medición 14 días	58.7000	12.51710	10
			Medición 28 días	69.5000	1.90029	10
			Total	58.4000	13.82052	30
	Total	control	Basal	44.9000	8.76166	10
			Medición 14 días	72.8000	5.13809	10
			Medición 28 días	70.3000	2.11082	10
			Total	62.6667	14.06226	30
		Con tratamiento	Basal	71.7000	25.78135	10
			Medición 14 días	46.7000	9.38142	10
Medición 28 días			70.0000	15.58489	10	
Total			62.8000	21.06050	30	
Total		Basal	58.3000	23.24266	20	
		Medición 14 días	59.7500	15.27942	20	
		Medición 28 días	70.1500	10.82529	20	
		Total	62.7333	17.75432	60	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL,14D,28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Ac. Úrico	macho	control	Basal	1.8600	.88487	5
			Medicion 14 dias	2.4400	.46152	5
			Medición 28 dias	1.9400	.19494	5
			Total	2.0800	.60498	15
		Con tratamiento	Basal	2.3600	1.85553	5
			Medicion 14 dias	2.8000	2.09045	5
			Medición 28 dias	2.4800	.58052	5
			Total	2.5467	1.53803	15
		Total	Basal	2.1100	1.39559	10
			Medicion 14 dias	2.6200	1.43975	10
			Medición 28 dias	2.2100	.49766	10
			Total	2.3133	1.17260	30
	hembra	Control	Basal	1.5800	.42661	5
			Medicion 14 dias	6.7800	1.14543	5
			Medición 28 dias	2.4400	1.35388	5
			Total	3.6000	2.54951	15
		Con tratamiento	Basal	1.5400	1.14149	5
			Medicion 14 dias	4.7200	2.05840	5
			Medición 28 dias	2.2400	.47223	5
			Total	2.8333	1.90813	15
		Total	Basal	1.5600	.81268	10
			Medicion 14 dias	5.7500	1.90919	10
			Medición 28 dias	2.3400	.96171	10
			Total	3.2167	2.24670	30
	Total	Control	Basal	1.7200	.67132	10
			Medicion 14 dias	4.6100	2.43103	10
			Medición 28 dias	2.1900	.94921	10
			Total	2.8400	1.97791	30
		Con tratamiento	Basal	1.9500	1.51529	10
			Medicion 14 dias	3.7600	2.20212	10
Medición 28 dias			2.3600	.51467	10	
Total			2.6900	1.70907	30	
Total		Basal	1.8350	1.14675	20	
		Medicion 14 dias	4.1850	2.29926	20	
		Medición 28 dias	2.2750	.74824	20	
		Total	2.7650	1.83422	60	

B) ESTADISTICA INFERENCIAL

Tabla Nº 3

Contrastes multivariados

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial
Intercept	Traza de Pillai	.995	1480.988 ^a	7.000	49.000	.000	.995
	Lambda de Wilks	.005	1480.988 ^a	7.000	49.000	.000	.995
	Traza de Hotelling	211.570	1480.988 ^a	7.000	49.000	.000	.995
	Raíz mayor de Roy	211.570	1480.988 ^a	7.000	49.000	.000	.995
SEXO	Traza de Pillai	.457	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
	Lambda de Wilks	.543	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
	Traza de Hotelling	.841	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
	Raíz mayor de Roy	.841	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
TRATAMIE	Traza de Pillai	.241	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
	Lambda de Wilks	.759	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
	Traza de Hotelling	.318	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
	Raíz mayor de Roy	.318	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
MEDICION	Traza de Pillai	1.415	17.272	14.000	100.000	.000	.707
	Lambda de Wilks	.075	18.495 ^a	14.000	98.000	.000	.725
	Traza de Hotelling	5.762	19.756	14.000	96.000	.000	.742
	Raíz mayor de Roy	4.222	30.155 ^b	7.000	50.000	.000	.808

a. Estadístico exacto

b. El estadístico es un límite superior para la F el cual ofrece un límite inferior para el nivel de significación.

c. Diseño: Intercept+SEXO+TRATAMIE+MEDICION

Tabla N° 31

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Fuente	Variable dependiente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	Glucosa	4664.493 ^a	4	1166.123	8.360	.000	.378
	Creatinina	4.911 ^b	4	1.228	1.509	.212	.099
	Colesterol Total	15135.700 ^c	4	3783.925	28.280	.000	.673
	HDL	1313.930 ^d	4	328.483	5.487	.001	.285
	LDL	15381.267 ^e	4	3845.317	25.419	.000	.649
	Triglicéridos	2798.167 ^f	4	699.542	2.435	.058	.150
	Ac úrico	75.006 ^a	4	18.751	8.351	.000	.378
Intercept	Glucosa	514559.683	1	514559.683	3688.886	.000	.985
	Creatinina	2958.228	1	2958.228	3637.342	.000	.985
	Colesterol Total	491053.067	1	491053.067	3669.936	.000	.985
	HDL	44810.268	1	44810.268	748.491	.000	.932
	LDL	142009.350	1	142009.350	938.720	.000	.945
	Triglicéridos	236128.267	1	236128.267	821.988	.000	.937
	Ac úrico	458.713	1	458.713	204.301	.000	.788
SEXO	Glucosa	11.267	1	11.267	.081	.777	.001
	Creatinina	.204	1	.204	.251	.618	.005
	Colesterol Total	1161.600	1	1161.600	8.681	.005	.136
	HDL	667.334	1	667.334	11.147	.002	.169
	LDL	2394.017	1	2394.017	15.825	.000	.223
	Triglicéridos	1126.667	1	1126.667	3.922	.053	.067
	Ac úrico	12.240	1	12.240	5.451	.023	.090
TRATAMIE	Glucosa	449.361	1	449.361	3.221	.078	.055
	Creatinina	3.220	1	3.220	3.959	.052	.067
	Colesterol Total	1363.267	1	1363.267	10.189	.002	.156
	HDL	53.960	1	53.960	.901	.347	.016
	LDL	487.350	1	487.350	3.222	.078	.055
	Triglicéridos	.267	1	.267	.001	.976	.000
	Ac úrico	.338	1	.338	.150	.700	.003
MEDICION	Glucosa	4203.865	2	2101.933	15.069	.000	.354
	Creatinina	1.486	2	.743	.914	.407	.032
	Colesterol Total	12610.833	2	6305.417	47.124	.000	.631
	HDL	592.636	2	296.318	4.950	.011	.153
	LDL	12499.900	2	6249.950	41.314	.000	.600
	Triglicéridos	1671.233	2	835.617	2.909	.063	.096
	Ac úrico	62.428	2	31.214	13.902	.000	.336
Error	Glucosa	7671.905	55	139.489			
	Creatinina	44.731	55	.813			
	Colesterol Total	7359.233	55	133.804			
	HDL	3292.712	55	59.867			
	LDL	8320.383	55	151.280			
	Triglicéridos	15799.567	55	287.265			
	Ac úrico	123.491	55	2.245			
Total	Glucosa	526896.080	60				
	Creatinina	3007.870	60				
	Colesterol Total	513548.000	60				
	HDL	49416.910	60				
	LDL	165711.000	60				
	Triglicéridos	254726.000	60				
	Ac úrico	657.210	60				
Total corregida	Glucosa	12336.397	59				
	Creatinina	49.642	59				
	Colesterol Total	22494.933	59				
	HDL	4606.642	59				
	LDL	23701.650	59				
	Triglicéridos	18597.733	59				
	Ac úrico	198.496	59				

- a. R cuadrado = .378 (R cuadrado corregida = .333)
- b. R cuadrado = .099 (R cuadrado corregida = .033)
- c. R cuadrado = .673 (R cuadrado corregida = .649)
- d. R cuadrado = .285 (R cuadrado corregida = .233)
- e. R cuadrado = .649 (R cuadrado corregida = .623)
- f. R cuadrado = .150 (R cuadrado corregida = .089)

Índice de los contrastes de hipótesis personalizado

Tabla N° 32

1	<p>Coeficientes de contraste (matriz L')</p> <p>Coeficientes de transformación (matriz M)</p> <p>Resultados del contraste (matriz K)</p>	<p>Contraste de diferencias para macho hembra</p> <p>Matriz identidad</p> <p>Matriz nula</p>
2	<p>Coeficientes de contraste (matriz L')</p> <p>Coeficientes de transformación (matriz M)</p> <p>Resultados del contraste (matriz K)</p>	<p>Contraste de diferencias para control tratam</p> <p>Matriz identidad</p> <p>Matriz nula</p>
3	<p>Coeficientes de contraste (matriz L')</p> <p>Coeficientes de transformación (matriz M)</p> <p>Resultados del contraste (matriz K)</p>	<p>Contraste de diferencias para basal, 14 d, 28d</p> <p>Matriz identidad</p> <p>Matriz Nula</p>

Tabla N° 12

HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error

	F	gl1	gl2	Significación
Glucosa	1.378	11	48	.214
Creatinina	2.120	11	48	.037
Colesterol Total	1.810	11	48	.078
HDL	5.516	11	48	.000
LDL	2.550	11	48	.013
Trigliceridos	3.013	11	48	.004
Ac urico	3.492	11	48	.001

Contrasta la hipótesis nula de que la varianza error de la variable dependiente es igual a lo largo de todos los grupos.

a. Diseño: Intercept+SEXO+TRATAMIE+MEDICION

CONTRASTE DE HIPÓTESIS PERSONALIZADO Nº 1

Tabla Nº 9

Resultados del contraste (matriz K)

Contraste de diferencias macho hembra		Variable dependiente						
		Glucosa	Creatinina	Colesterol Total	HDL	LDL	Trigliceridos	Ac urico
Nivel 2 - Nivel 1	Estimación del contraste	.867	.117	8.800	-6.670	12.630	-8.660	.903
	Valor hipotetizado	0	0	0	0	0	0	0
	Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	.867	.117	8.800	-6.670	12.630	-8.660	.903
	Error típ.	3.049	.233	2.987	1.998	3.176	4.376	.387
	Significación	.777	.618	.005	.002	.000	.053	.023
	Intervalo de confianza inferior	-5.244	-.350	2.815	-10.670	6.269	-17.430	.128
	Límite superior	6.978	.583	14.780	-2.660	18.990	.103	1.679

Tabla Nº 10

Resultados del contraste multivariado

	Valor	F	GI de la hipótesis	GI del error	Significación	Eta al cuadrado parcial
Traza de Pillai	.457	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
Lambda de Wilks	.543	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
Traza de Hotelling	.841	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457
Raíz mayor de Roy	.841	5.890 ^a	7.000	49.000	.000	.457

a. Estadístico exacto

Tabla Nº 33

Resultados de la pruebas univariadas

Fuente	Variable dependiente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Contraste	Glucosa	11.267	1	11.267	.081	.777	.001
	Creatinina	.204	1	.204	.251	.618	.005
	Colesterol Total	1161.600	1	1161.600	8.681	.005	.136
	HDL	667.334	1	667.334	11.147	.002	.169
	LDL	2394.017	1	2394.017	15.825	.000	.223
	Trigliceridos	1126.667	1	1126.667	3.922	.053	.067
	Ac urico	12.240	1	12.240	5.451	.023	.090
Error	Glucosa	7671.905	55	139.489			
	Creatinina	44.731	55	.813			
	Colesterol Total	7359.233	55	133.804			
	HDL	3292.712	55	59.867			
	LDL	8320.383	55	151.280			
	Trigliceridos	15799.567	55	287.265			
	Ac urico	123.491	55	2.245			

CONTRASTE DE HIPÓTESIS PERSONALIZADO Nº 2

Tabla Nº 34

Resultados del contraste (matriz K)

Contraste de diferencias control tratam		Variable dependiente							
		Glucosa	Creatinina	Colesterol Total	HDL	LDL	Triglicéridos	Ac urico	
Nivel 2 - Nivel 1	Estimación del contraste	-5.473	.463	-9.533	-1.897	-5.700	.133	-.150	
	Valor hipotetizado	0	0	0	0	0	0	0	
	Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	-5.473	.463	-9.533	-1.897	-5.700	.133	-.150	
	Error típ.	3.049	.233	2.987	1.998	3.176	4.376	.387	
	Significación	.078	.052	.002	.347	.078	.976	.700	
	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia	Límite inferior	-11.585	-3.311E-03	-15.519	-5.900	-12.064	-8.637	-.925
	Límite superior	.638	.930	-3.548	2.107	.664	8.903	.625	

Tabla Nº 35

Resultados del contraste multivariado

	Valor	F	GI de la hipótesis	GI del error	Significación	Eta al cuadrado parcial
Traza de Pillai	.241	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
Lambda de Wilks	.759	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
Traza de Hotelling	.318	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241
Raíz mayor de Roy	.318	2.225 ^a	7.000	49.000	.048	.241

a. Estadístico exacto

Tabla Nº 36

Resultados de la pruebas univariadas

Fuente	Variable dependiente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Contraste	Glucosa	449.361	1	449.361	3.221	.078	.055
	Creatinina	3.220	1	3.220	3.959	.052	.067
	Colesterol Total	1363.267	1	1363.267	10.189	.002	.156
	HDL	53.960	1	53.960	.901	.347	.016
	LDL	487.350	1	487.350	3.222	.078	.055
	Triglicéridos	.267	1	.267	.001	.976	.000
	Ac urico	.338	1	.338	.150	.700	.003
Error	Glucosa	7671.905	55	139.489			
	Creatinina	44.731	55	.813			
	Colesterol Total	7359.233	55	133.804			
	HDL	3292.712	55	59.867			
	LDL	8320.383	55	151.280			
	Triglicéridos	15799.567	55	287.265			
	Ac urico	123.491	55	2.245			

CONTRASTE DE HIPÓTESIS PERSONALIZADO N° 3

9Tabla N° 37

Resultados del contraste (matriz K)

Contraste de diferencias basal_14d_28d		Variable dependiente						
		Glucosa	Creatinina	Colesterol Total	HDL	LDL	Triglicéridos	Ac úrico
Nivel 2 - Nivel 1	Estimación del contraste	-10.570	-290	-25.250	5.115	-28.150	1.450	2.350
	Valor hipotetizado	0	0	0	0	0	0	0
	Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	-10.570	-290	-25.250	5.115	-28.150	1.450	2.350
	Error típ.	3.735	.285	3.658	2.447	3.889	5.360	.474
	Significación	.006	.314	.000	.041	.000	.788	.000
	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia							
	Límite inferior	-18.055	-862	-32.581	.212	-35.945	-9.291	1.400
Límite superior	-3.085	.282	-17.919	10.018	-20.355	12.191	3.300	
Nivel 3 - Anterior	Estimación del contraste	15.215	-.220	-21.625	4.982	-18.525	11.125	-.735
	Valor hipotetizado	0	0	0	0	0	0	0
	Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	15.215	-.220	-21.625	4.982	-18.525	11.125	-.735
	Error típ.	3.234	.247	3.168	2.119	3.368	4.642	.410
	Significación	.000	.377	.000	.022	.000	.020	.079
	Intervalo de confianza al 95 % para diferencia							
	Límite inferior	8.733	-.715	-27.974	.736	-25.275	1.823	-1.557
Límite superior	21.697	.275	-15.276	9.229	-11.775	20.427	8.738E-02	

Tabla N° 38

Resultados del contraste multivariado

	Valor	F	GI de la hipótesis	GI del error	Significación	Eta al cuadrado parcial
Traza de Pillai	1.415	17.272	14.000	100.000	.000	.707
Lambda de Wilks	.075	18.495 ^a	14.000	98.000	.000	.725
Traza de Hotelling	5.762	19.756	14.000	96.000	.000	.742
Raíz mayor de Roy	4.222	30.155 ^b	7.000	50.000	.000	.808

a. Estadístico exacto

b. El estadístico es un límite superior para la F el cual ofrece un límite inferior para el nivel de significación.

Tabla N° 39

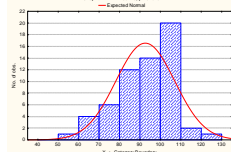
Resultados de la pruebas univariadas

Fuente	Variable dependiente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Contraste	Glucosa	4203.865	2	2101.933	15.069	.000	.354
	Creatinina	1.486	2	.743	.914	.407	.032
	Colesterol Total	12610.833	2	6305.417	47.124	.000	.631
	HDL	592.636	2	296.318	4.950	.011	.153
	LDL	12499.900	2	6249.950	41.314	.000	.600
	Triglicéridos	1671.233	2	835.617	2.909	.063	.096
	Ac úrico	62.428	2	31.214	13.902	.000	.336
Error	Glucosa	7671.905	55	139.489			
	Creatinina	44.731	55	.813			
	Colesterol Total	7359.233	55	133.804			
	HDL	3292.712	55	59.867			
	LDL	8320.383	55	151.280			
	Triglicéridos	15799.567	55	287.265			
	Ac úrico	123.491	55	2.245			

SUPUESTO DE NORMALIDAD

TABLA 40
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA SERICA
SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN.

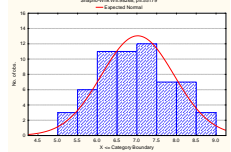
Frequency table: Glucosa (Tabla de normalidad tres niveles)
Shapiro-Wilk W=.95476, p=.02623



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
40.00000<x<=50.00000	0	0	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
50.00000<x<=60.00000	1	1	1.66667	1.6667	1.00000	1.0000
60.00000<x<=70.00000	4	5	6.66667	8.3333	4.00000	5.0000
70.00000<x<=80.00000	6	11	10.00000	18.3333	6.00000	11.0000
80.00000<x<=90.00000	12	23	20.00000	38.3333	12.00000	23.0000
90.00000<x<=100.00000	14	37	23.33333	61.6667	14.00000	37.0000
100.0000<x<=110.0000	20	57	33.33333	95.0000	20.00000	57.0000
110.0000<x<=120.0000	2	59	3.33333	98.3333	2.00000	59.0000
120.0000<x<=130.0000	1	60	1.66667	100.0000	1.00000	60.0000
Missing	40	100	66.66667		40.00000	100.0000

TABLA 41
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE
CREATININA SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO
Y NIVELES DE MEDICIÓN

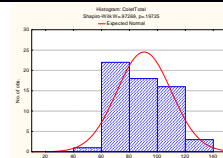
Frequency table: Creatinina (Tabla de normalidad tres niveles)
Shapiro-Wilk W=.98268, p=.55179



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
4.500000<x<=5.000000	0	0	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
5.000000<x<=5.500000	3	3	5.00000	5.0000	3.00000	3.0000
5.500000<x<=6.000000	6	9	10.00000	15.0000	6.00000	9.0000
6.000000<x<=6.500000	11	20	18.33333	33.3333	11.00000	20.0000
6.500000<x<=7.000000	11	31	18.33333	51.6667	11.00000	31.0000
7.000000<x<=7.500000	12	43	20.00000	71.6667	12.00000	43.0000
7.500000<x<=8.000000	7	50	11.66667	83.3333	7.00000	50.0000
8.000000<x<=8.500000	7	57	11.66667	95.0000	7.00000	57.0000
8.500000<x<=9.000000	3	60	5.00000	100.0000	3.00000	60.0000
Missing	40	100	66.66667		40.00000	100.0000

TABLA 42
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN
DE COLESTEROL TOTAL SERICO SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO
Y NIVELES DE MEDICIÓN

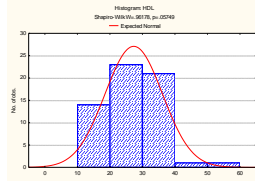
Frequency table: ColetTotal (Tabla de normalidad tres niveles)
Shapiro-Wilk W=.97269, p=.19725



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
20.00000<x<=40.00000	0	0	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
40.00000<x<=60.00000	1	1	1.66667	1.6667	1.00000	1.0000
60.00000<x<=80.00000	22	23	36.66667	38.3333	22.00000	23.0000
80.00000<x<=100.00000	18	41	30.00000	68.3333	18.00000	41.0000
100.0000<x<=120.00000	16	57	26.66667	95.0000	16.00000	57.0000
120.0000<x<=140.00000	3	60	5.00000	100.0000	3.00000	60.0000
Missing	40	100	66.66667		40.00000	100.0000

TABLA 43
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN
DE HDL COLESTEROL SERICO SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO
Y NIVELES DE MEDICIÓN

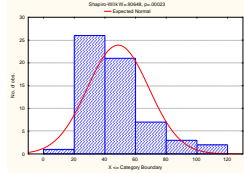
Frequency table: HDL (Tabla de normalidad 3 niveles)
Shapiro-Wilk W=.96178, p=.05749



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
0.000000<x<=10.000000	0	0	0.00000	0.0000	0.00000	0.0000
10.00000<x<=20.000000	14	14	23.33333	23.3333	14.00000	14.0000
20.00000<x<=30.000000	23	37	38.33333	61.6667	23.00000	37.0000
30.00000<x<=40.000000	21	58	35.00000	96.6667	21.00000	58.0000
40.00000<x<=50.000000	1	59	1.66667	98.3333	1.00000	59.0000
50.00000<x<=60.000000	1	60	1.66667	100.0000	1.00000	60.0000
Missing	40	100	66.66667		40.00000	100.0000

TABLA 44
**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DELDL COLESTEROL,
SERICO SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN**

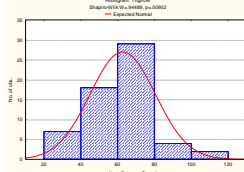
Frequency table: LDL (Tabla de normalidad tres niveles)
Shapiro-Wilk W=.90648, p=.00023



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
0.00000<x<=20.00000	1	1	1.66667	1.6667	1.00000	1.0000
20.00000<x<=40.00000	26	27	43.33333	45.0000	26.00000	27.0000
40.00000<x<=60.00000	21	48	35.00000	80.0000	21.00000	48.0000
60.00000<x<=80.00000	7	55	11.66667	91.6667	7.00000	55.0000
80.00000<x<=100.0000	3	58	5.00000	96.6667	3.00000	58.0000
100.0000<x<=120.0000	2	60	3.33333	100.0000	2.00000	60.0000
Missing	40	100	66.66667		40.00000	100.0000

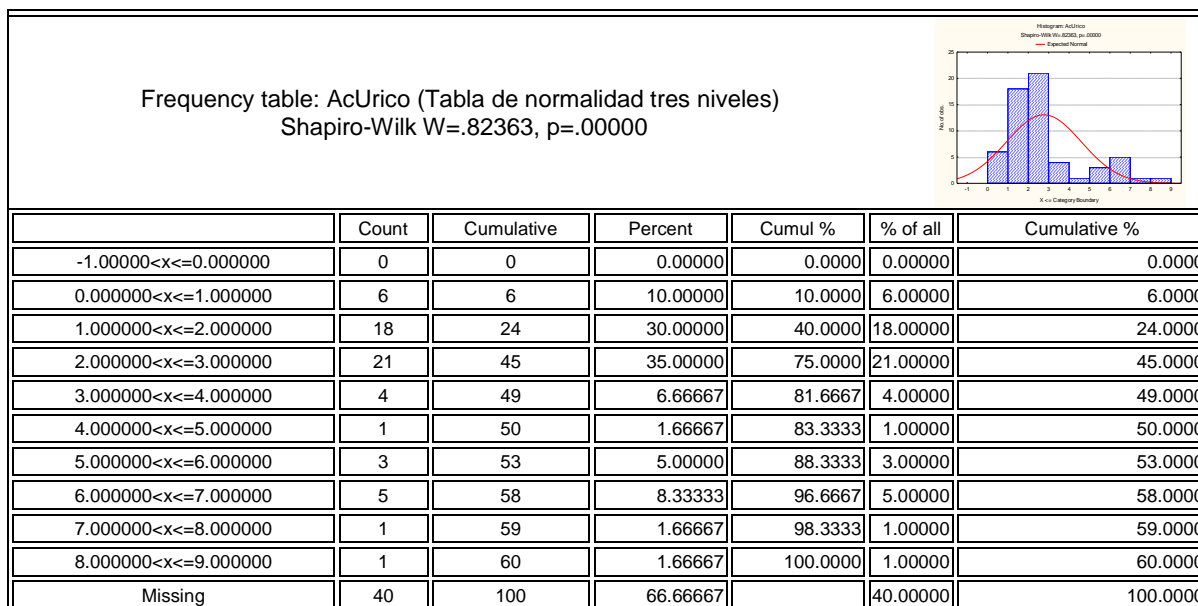
TABLA 45
**DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA COSCENTRACIÓN DE TRIGLICERIDOS
SERICOS SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICION**

Frequency table: Triglicer (Tabla de normalidad tres niveles)
Shapiro-Wilk W=.94489, p=.00902



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
20.00000<x<=40.00000	7	7	11.66667	11.6667	7.00000	7.0000
40.00000<x<=60.00000	18	25	30.00000	41.6667	18.00000	25.0000
60.00000<x<=80.00000	29	54	48.33333	90.0000	29.00000	54.0000
80.00000<x<=100.0000	4	58	6.66667	96.6667	4.00000	58.0000
100.0000<x<=120.0000	2	60	3.33333	100.0000	2.00000	60.0000
Missing	40	100	66.66667		40.00000	100.0000

TABLA 46
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN
DE ACIDO ÚRICO SERICO SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO
Y NIVELES DE MEDICIÓN.



PRUEBAS POST HOC BASAL,14d,28d

SUB CONJUNTOS HOMOGÉNEOS

Tabla N° 47

Comparaciones múltiples

Variable dependiente	(I) basal,14d,28d	(J) basal,14d,28d	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Significación	Intervalo de confianza al 95%				
						Límite inferior	Límite superior			
Glucosa	DHS de Tukey	Basal	Medición 14 días	10.5700*	3.73482	.018	1.5737	19.5663		
			Medición 28 días	-9.9300*	3.73482	.027	-18.9263	-.9337		
		Medición 14 días	Basal	-10.5700*	3.73482	.018	-19.5663	-1.5737		
			Medición 28 días	-20.5000*	3.73482	.000	-29.4963	-11.5037		
		Medición 28 días	Basal	9.9300*	3.73482	.027	.9337	18.9263		
		Medición 14 días	20.5000*	3.73482	.000	11.5037	29.4963			
	t de Dunnet (bilateral) ^a	Basal	Medición 28 días	-9.9300*	3.73482	.019	-18.4088	-1.4512		
		Medición 14 días	Medición 28 días	-20.5000*	3.73482	.000	-28.9788	-12.0212		
		Creatinina	DHS de Tukey	Basal	Medición 14 días	.2900	.28518	.569	-.3969	.9769
					Medición 28 días	.3650	.28518	.412	-.3219	1.0519
Medición 14 días				Basal	-.2900	.28518	.569	-.9769	.3969	
	Medición 28 días			.0750	.28518	.963	-.6119	.7619		
Medición 28 días	Basal			-.3650	.28518	.412	-1.0519	.3219		
	Medición 14 días		-.0750	.28518	.963	-.7619	.6119			
t de Dunnet (bilateral) ^a	Basal		Medición 28 días	.3650	.28518	.341	-.2824	1.0124		
	Medición 14 días		Medición 28 días	.0750	.28518	.951	-.5724	.7224		
	Colesterol Total		DHS de Tukey	Basal	Medición 14 días	25.2500*	3.65793	.000	16.4390	34.0610
					Medición 28 días	34.2500*	3.65793	.000	25.4390	43.0610
		Medición 14 días		Basal	-25.2500*	3.65793	.000	-34.0610	-16.4390	
		Medición 28 días		9.0000*	3.65793	.044	.1890	17.8110		
Medición 28 días		Basal		-34.2500*	3.65793	.000	-43.0610	-25.4390		
		Medición 14 días	-9.0000*	3.65793	.044	-17.8110	-.1890			
t de Dunnet (bilateral) ^a		Basal	Medición 28 días	34.2500*	3.65793	.000	25.9457	42.5543		
		Medición 14 días	Medición 28 días	9.0000*	3.65793	.032	.6957	17.3043		
		HDL	DHS de Tukey	Basal	Medición 14 días	-5.1150	2.44678	.101	-11.0087	.7787
					Medición 28 días	-7.5400*	2.44678	.009	-13.4337	-1.6463
	Medición 14 días			Basal	5.1150	2.44678	.101	-.7787	11.0087	
	Medición 28 días			-2.4250	2.44678	.586	-8.3187	3.4687		
Medición 28 días	Basal			7.5400*	2.44678	.009	1.6463	13.4337		
	Medición 14 días		2.4250	2.44678	.586	-3.4687	8.3187			
t de Dunnet (bilateral) ^a	Basal		Medición 28 días	-7.5400*	2.44678	.006	-13.0947	-1.9853		
	Medición 14 días		Medición 28 días	-2.4250	2.44678	.512	-7.9797	3.1297		
	LDL		DHS de Tukey	Basal	Medición 14 días	28.1500*	3.88947	.000	18.7812	37.5188
					Medición 28 días	32.6000*	3.88947	.000	23.2312	41.9688
		Medición 14 días		Basal	-28.1500*	3.88947	.000	-37.5188	-18.7812	
		Medición 28 días		4.4500	3.88947	.491	-4.9188	13.8188		
Medición 28 días		Basal		-32.6000*	3.88947	.000	-41.9688	-23.2312		
		Medición 14 días	-4.4500	3.88947	.491	-13.8188	4.9188			
t de Dunnet (bilateral) ^a		Basal	Medición 28 días	32.6000*	3.88947	.000	23.7701	41.4299		
		Medición 14 días	Medición 28 días	4.4500	3.88947	.417	-4.3799	13.2799		
		Triglicéridos	DHS de Tukey	Basal	Medición 14 días	-1.4500	5.35971	.960	-14.3602	11.4602
					Medición 28 días	-11.8500	5.35971	.078	-24.7602	1.0602
	Medición 14 días			Basal	1.4500	5.35971	.960	-11.4602	14.3602	
	Medición 28 días			-10.4000	5.35971	.137	-23.3102	2.5102		
Medición 28 días	Basal			11.8500	5.35971	.078	-1.0602	24.7602		
	Medición 14 días		10.4000	5.35971	.137	-2.5102	23.3102			
t de Dunnet (bilateral) ^a	Basal		Medición 28 días	-11.8500	5.35971	.057	-24.0177	.3177		
	Medición 14 días		Medición 28 días	-10.4000	5.35971	.103	-22.5677	1.7677		
	Ac úrico		DHS de Tukey	Basal	Medición 14 días	-2.3500*	.47384	.000	-3.4914	-1.2086
					Medición 28 días	-.4400	.47384	.625	-1.5814	.7014
		Medición 14 días		Basal	2.3500*	.47384	.000	1.2086	3.4914	
		Medición 28 días		1.9100*	.47384	.000	.7686	3.0514		
Medición 28 días		Basal		.4400	.47384	.625	-.7014	1.5814		
		Medición 14 días	-1.9100*	.47384	.000	-3.0514	-.7686			
t de Dunnet (bilateral) ^a		Basal	Medición 28 días	-.4400	.47384	.553	-1.5157	.6357		
		Medición 14 días	Medición 28 días	1.9100*	.47384	.000	.8343	2.9857		

Basado en las medias observadas.

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

*. Se ha detectado el símbolo .05 donde se esperaba un paréntesis de cierre en el subcomando TEST.

a. Las pruebas t de Dunnett tratan un grupo como control y lo comparan con todos los demás grupos.

SUBCONJUNTOS HOMOGÉNEOS

Tabla N° 48

Glucosa

basal, 14d, 28d	N	Subconjunto		
		1	2	3
DHS de Tukey ^{a, b} Medición 14 días	20	82.2500		
Basal	20		92.8200	
Medición 28 días	20			102.7500
Significación		1.000	1.000	1.000

Se muestran las medias para los grupos en subconjuntos homogéneos.

Basado en la suma de cuadrados tipo III

El término error es la Media cuadrática (Error) = 139.489.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.000
- Los tamaños de los grupos son distintos. Se empleará la media armónica de los tamaños de los grupos. No se garantizan los niveles de error tipo I.
- Alfa = .05.

Tabla N° 49

Creatinina

basal, 14d, 28d	N	Subconjunto
		1
DHS de Tukey ^{a, c} Medición 28 días	20	6.8750
Medición 14 días	20	6.9500
Basal	20	7.2400
Significación		.412

Se muestran las medias para los grupos en subconjuntos homogéneos.

Basado en la suma de cuadrados tipo III

El término error es la Media cuadrática (Error) = .813.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.000
- Los tamaños de los grupos son distintos. Se empleará la media armónica de los tamaños de los grupos. No se garantizan los niveles de error tipo I.
- Alfa = .05.

Tabla N° 50

Colesterol Total

basal, 14d, 28d	N	Subconjunto		
		1	2	3
DHS de Tukey ^{a, b} Medición 28 días	20	76.0500		
Medición 14 días	20		85.0500	
Basal	20			110.3000
Significación		1.000	1.000	1.000

Se muestran las medias para los grupos en subconjuntos homogéneos.

Basado en la suma de cuadrados tipo III

El término error es la Media cuadrática (Error) = 133.804.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.000
- Los tamaños de los grupos son distintos. Se empleará la media armónica de los tamaños de los grupos. No se garantizan los niveles de error tipo I.
- Alfa = .05.

Tabla N° 51

HDL

basal,14d,28d	N	Subconjunto	
		1	2
DHS de Tukey ^{a,b} Basal	20	23.1100	
Medicion 14 dias	20	28.2250	28.2250
Medición 28 dias	20		30.6500
Significación		.101	.586

Se muestran las medias para los grupos en subconjuntos homogéneos.

Basado en la suma de cuadrados tipo III

El término error es la Media cuadrática (Error) = 59.867.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.000
- Los tamaños de los grupos son distintos. Se empleará la media armónica de los tamaños de los grupos. No se garantizan los niveles de error tipo I.
- Alfa = .05.

Tabla N° 52

LDL

basal,14d,28d	N	Subconjunto	
		1	2
DHS de Tukey ^{a,b} Medición 28 dias	20	36.3000	
Medicion 14 dias	20	40.7500	
Basal	20		68.9000
Significación		.491	1.000

Se muestran las medias para los grupos en subconjuntos homogéneos.

Basado en la suma de cuadrados tipo III

El término error es la Media cuadrática (Error) = 151.280.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.000
- Los tamaños de los grupos son distintos. Se empleará la media armónica de los tamaños de los grupos. No se garantizan los niveles de error tipo I.
- Alfa = .05.

Tabla N° 53

Trigliceridos

basal, 14d, 28d	N	Subconjunto	
		1	2
DHS de Tukey ^{a, b} Basal	20	58.3000	
Medición 14 días	20	59.7500	
Medición 28 días	20	70.1500	
Significación			.078

Se muestran las medias para los grupos en subconjuntos homogéneos.

Basado en la suma de cuadrados tipo III

El término error es la Media cuadrática (Error) = 287.265.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.000
- Los tamaños de los grupos son distintos. Se empleará la media armónica de los tamaños de los grupos. No se garantizan los niveles de error tipo I.
- Alfa = .05.

Tabla N° 54

Ac urico

basal, 14d, 28d	N	Subconjunto	
		1	2
DHS de Tukey ^{a, b} Basal	20	1.8350	
Medición 28 días	20	2.2750	
Medición 14 días	20		4.1850
Significación		.625	1.000

Se muestran las medias para los grupos en subconjuntos homogéneos.

Basado en la suma de cuadrados tipo III

El término error es la Media cuadrática (Error) = 2.245.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.000
- Los tamaños de los grupos son distintos. Se empleará la media armónica de los tamaños de los grupos. No se garantizan los niveles de error tipo I.
- Alfa = .05.

ANEXO 3 : MODELO DE DOS NIVELES DE MEDICIÓN

A) ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Tabla N° 55

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
BUN	Macho	Control	Basal	23.8360	7.65287	5
			Medicion 28 d	24.0820	2.48317	5
			Total	23.9590	5.36534	10
		Con tratamiento	Basal	22.4100	4.72703	5
			Medicion 28 d	26.6800	1.95627	5
			Total	24.5450	4.08615	10
		Total	Basal	23.1230	6.04363	10
			Medicion 28 d	25.3810	2.51322	10
			Total	24.2520	4.65136	20
	Hembra	Control	Basal	27.1140	4.22348	5
			Medicion 28 d	26.2800	7.39574	5
			Total	26.6970	5.69481	10
		Con tratamiento	Basal	27.6000	3.94968	5
			Medicion 28 d	27.3000	5.64668	5
			Total	27.4500	4.59668	10
		Total	Basal	27.3570	3.86353	10
			Medicion 28 d	26.7900	6.22655	10
			Total	27.0735	5.05172	20
	Total	Control	Basal	25.4750	6.07801	10
			Medicion 28 d	25.1810	5.32844	10
			Total	25.3280	5.56513	20
Con tratamiento		Basal	25.0050	4.93423	10	
		Medicion 28 d	26.9900	3.99735	10	
		Total	25.9975	4.48758	20	
Total		Basal	25.2400	5.39349	20	
		Medicion 28 d	26.0855	4.67750	20	
		Total	25.6627	5.00142	40	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Urea	macho	Control	Basal	46.7260	10.91088	5
			Medicion 28 d	65.3400	2.45214	5
			Total	56.0330	12.32181	10
		Con tratamiento	Basal	48.5000	9.68192	5
			Medicion 28 d	58.2940	4.04860	5
			Total	53.3970	8.69438	10
		Total	Basal	47.6130	9.76966	10
			Medicion 28 d	61.8170	4.87319	10
			Total	54.7150	10.46678	20
	hembra	Control	Basal	58.3000	9.43407	5
			Medicion 28 d	57.3000	9.25257	5
			Total	57.8000	8.82513	10
		Con tratamiento	Basal	59.4000	8.71866	5
			Medicion 28 d	58.3800	11.74530	5
			Total	58.8900	9.76655	10
		Total	Basal	58.8500	8.58352	10
			Medicion 28 d	57.8400	9.98423	10
			Total	58.3450	9.07674	20
	Total	Control	Basal	52.5130	11.38756	10
			Medicion 28 d	61.3200	7.66011	10
			Total	56.9165	10.47051	20
Con tratamiento		Basal	53.9500	10.41390	10	
		Medicion 28 d	58.3370	8.28245	10	
		Total	56.1435	9.43025	20	
Total		Basal	53.2315	10.64612	20	
		Medicion 28 d	59.8285	7.91394	20	
		Total	56.5300	9.84318	40	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Bilirrub.Total	macho	Control	Basal	6.7820	4.07702	5
			Medicion 28 d	4.8820	.37897	5
			Total	5.8320	2.90761	10
		Con tratamiento	Basal	6.3060	4.47418	5
			Medicion 28 d	5.1220	.52912	5
			Total	5.7140	3.06771	10
		Total	Basal	6.5440	4.04321	10
			Medicion 28 d	5.0020	.45195	10
			Total	5.7730	2.90965	20
	hembra	Control	Basal	8.8000	.63246	5
			Medicion 28 d	5.2760	.53519	5
			Total	7.0380	1.93770	10
		Con tratamiento	Basal	7.1300	.97506	5
			Medicion 28 d	5.3900	.42409	5
			Total	6.2600	1.15909	10
		Total	Basal	7.9650	1.17262	10
			Medicion 28 d	5.3330	.45918	10
			Total	6.6490	1.60443	20
	Total	Control	Basal	7.7910	2.94899	10
			Medicion 28 d	5.0790	.48400	10
			Total	6.4350	2.48312	20
Con tratamiento		Basal	6.7180	3.08354	10	
		Medicion 28 d	5.2560	.47362	10	
		Total	5.9870	2.27434	20	
Total		Basal	7.2545	2.98769	20	
		Medicion 28 d	5.1675	.47483	20	
		Total	6.2110	2.36122	40	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Bilirrub. Directa	macho	Control	Basal	2.5100	1.00688	5
			Medicion 28 d	3.1860	.12012	5
			Total	2.8480	.76415	10
		Con tratamiento	Basal	2.3800	1.09501	5
			Medicion 28 d	2.0240	1.08022	5
			Total	2.2020	1.04246	10
		Total	Basal	2.4450	.99407	10
			Medicion 28 d	2.6050	.94873	10
			Total	2.5250	.94931	20
	hembra	Control	Basal	2.0260	.18849	5
			Medicion 28 d	2.0260	.18849	5
			Total	2.0260	.17771	10
		Con tratamiento	Basal	2.2980	.71254	5
			Medicion 28 d	3.1100	1.25357	5
			Total	2.7040	1.05225	10
		Total	Basal	2.1620	.51186	10
			Medicion 28 d	2.5680	1.02011	10
			Total	2.3650	.81265	20
	Total	Control	Basal	2.2680	.72900	10
			Medicion 28 d	2.6060	.62927	10
			Total	2.4370	.68511	20
		Con tratamiento	Basal	2.3390	.87203	10
			Medicion 28 d	2.5670	1.24284	10
			Total	2.4530	1.05146	20
Total		Basal	2.3035	.78311	20	
		Medicion 28 d	2.5865	.95898	20	
		Total	2.4450	.87598	40	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Bilirrub. Indirecta	macho	Control	Basal	4.4240	3.06790	5
			Medicion 28 d	1.7200	.26220	5
			Total	3.0720	2.49894	10
		Con tratamiento	Basal	3.9360	3.43558	5
			Medicion 28 d	3.4920	1.58602	5
			Total	3.7140	2.53350	10
		Total	Basal	4.1800	3.08142	10
			Medicion 28 d	2.6060	1.42153	10
			Total	3.3930	2.47121	20
	hembra	Control	Basal	7.1680	.25391	5
			Medicion 28 d	3.6160	.69407	5
			Total	5.3920	1.93582	10
		Con tratamiento	Basal	4.7340	.51081	5
			Medicion 28 d	2.1200	.66336	5
			Total	3.4270	1.48647	10
		Total	Basal	5.9510	1.33801	10
			Medicion 28 d	2.8680	1.01555	10
			Total	4.4095	1.95904	20
	Total	Control	Basal	5.7960	2.51064	10
			Medicion 28 d	2.6680	1.11500	10
			Total	4.2320	2.47982	20
Con tratamiento		Basal	4.3350	2.35345	10	
		Medicion 28 d	2.8060	1.35516	10	
		Total	3.5705	2.02700	20	
Total		Basal	5.0655	2.48417	20	
		Medicion 28 d	2.7370	1.20988	20	
		Total	3.9013	2.26049	40	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
TGP	macho	Control	Basal	50.7980	10.13696	5
			Medicion 28 d	61.7700	2.89519	5
			Total	56.2840	9.10142	10
		Con tratamiento	Basal	241.2000	43.30323	5
			Medicion 28 d	227.7800	10.03105	5
			Total	234.4900	30.46566	10
		Total	Basal	145.9990	104.63907	10
			Medicion 28 d	144.7750	87.77137	10
			Total	145.3870	94.00051	20
	hembra	Control	Basal	253.3800	59.11579	5
			Medicion 28 d	203.6520	53.50662	5
			Total	228.5160	59.26656	10
		Con tratamiento	Basal	250.8600	67.21245	5
			Medicion 28 d	192.4600	9.25570	5
			Total	221.6600	54.71047	10
		Total	Basal	252.1200	59.68867	10
			Medicion 28 d	198.0560	36.67827	10
			Total	225.0880	55.62415	20
	Total	Control	Basal	152.0890	114.01189	10
			Medicion 28 d	132.7110	82.87314	10
			Total	142.4000	97.51587	20
Con tratamiento		Basal	246.0300	53.54543	10	
		Medicion 28 d	210.1200	20.72014	10	
		Total	228.0750	43.59839	20	
Total		Basal	199.0595	99.18536	20	
		Medicion 28 d	171.4155	70.94709	20	
		Total	185.2375	86.26067	40	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
TGO	macho	Control	Basal	50.7980	10.13696	5
			Medicion 28 d	61.7700	2.89519	5
			Total	56.2840	9.10142	10
		Con tratamiento	Basal	52.5700	18.94967	5
			Medicion 28 d	56.2680	9.67520	5
			Total	54.4190	14.31777	10
		Total	Basal	51.6840	14.35751	10
			Medicion 28 d	59.0190	7.33066	10
			Total	55.3515	11.71571	20
	hembra	Control	Basal	66.6160	3.95518	5
			Medicion 28 d	50.9460	4.74791	5
			Total	58.7810	9.22928	10
		Con tratamiento	Basal	67.5080	4.25508	5
			Medicion 28 d	39.7620	2.07195	5
			Total	53.6350	14.95993	10
		Total	Basal	67.0620	3.90136	10
			Medicion 28 d	45.3540	6.83168	10
			Total	56.2080	12.38254	20
	Total	Control	Basal	58.7070	11.05104	10
			Medicion 28 d	56.3580	6.80356	10
			Total	57.5325	9.01261	20
		Con tratamiento	Basal	60.0390	15.15345	10
			Medicion 28 d	48.0150	10.91752	10
			Total	54.0270	14.25751	20
Total		Basal	59.3730	12.92619	20	
		Medicion 28 d	52.1865	9.83376	20	
		Total	55.7797	11.90610	40	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS							
	MACHO	HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Fosfataza Alcalina	macho	Control	Basal	555.6000	125.01720	5	
			Medicion 28 d	545.2000	23.68966	5	
			Total	550.4000	85.00484	10	
		Con tratamiento	Basal	565.4000	154.86543	5	
			Medicion 28 d	504.4000	13.68576	5	
			Total	534.9000	108.51774	10	
		Total	Basal	560.5000	132.78659	10	
			Medicion 28 d	524.8000	28.19693	10	
			Total	542.6500	95.20575	20	
	hembra	Control	Basal	589.2800	150.84221	5	
			Medicion 28 d	637.6000	25.55973	5	
			Total	613.4400	105.12624	10	
		Con tratamiento	Basal	592.0000	117.89826	5	
			Medicion 28 d	416.0000	42.66732	5	
			Total	504.0000	124.86526	10	
		Total	Basal	590.6400	127.64185	10	
			Medicion 28 d	526.8000	121.40913	10	
			Total	558.7200	125.58732	20	
	Total	Control	Basal	572.4400	131.81070	10	
			Medicion 28 d	591.4000	53.95718	10	
			Total	581.9200	98.50631	20	
		Con tratamiento	Basal	578.7000	130.51271	10	
			Medicion 28 d	460.2000	55.34498	10	
			Total	519.4500	114.95559	20	
Total		Basal	575.5700	127.70537	20		
		Medicion 28 d	525.8000	85.78958	20		
		Total	550.6850	110.29940	40		

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Prot. Totales	macho	Control	Basal	7.2580	.51650	5
			Medicion 28 d	6.5700	.29917	5
			Total	6.9140	.53836	10
		Con tratamiento	Basal	6.0200	.53399	5
			Medicion 28 d	6.5300	.76779	5
			Total	6.2750	.67896	10
		Total	Basal	6.6390	.81917	10
			Medicion 28 d	6.5500	.54975	10
			Total	6.5945	.68051	20
	hembra	Control	Basal	6.7300	.94239	5
			Medicion 28 d	6.4660	1.08064	5
			Total	6.5980	.96596	10
		Con tratamiento	Basal	6.6100	.74438	5
			Medicion 28 d	6.5880	1.25631	5
			Total	6.5990	.97359	10
		Total	Basal	6.6700	.80311	10
			Medicion 28 d	6.5270	1.10663	10
			Total	6.5985	.94392	20
	Total	Control	Basal	6.9940	.76858	10
			Medicion 28 d	6.5180	.74953	10
			Total	6.7560	.77817	20
		Con tratamiento	Basal	6.3150	.68534	10
			Medicion 28 d	6.5590	.98204	10
			Total	6.4370	.83365	20
Total		Basal	6.6545	.78970	20	
		Medicion 28 d	6.5385	.85052	20	
		Total	6.5965	.81221	40	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Albumina	macho	Control	Basal	3.7600	.54129	5
			Medicion 28 d	3.5440	.18420	5
			Total	3.6520	.39782	10
		Con tratamiento	Basal	3.8260	.05413	5
			Medicion 28 d	3.8340	.24347	5
			Total	3.8300	.16633	10
		Total	Basal	3.7930	.36433	10
			Medicion 28 d	3.6890	.25453	10
			Total	3.7410	.31050	20
	hembra	Control	Basal	4.2800	.71554	5
			Medicion 28 d	3.5020	.12478	5
			Total	3.8910	.63452	10
		Con tratamiento	Basal	3.5260	.75152	5
			Medicion 28 d	3.4200	.23505	5
			Total	3.4730	.52791	10
		Total	Basal	3.9030	.79780	10
			Medicion 28 d	3.4610	.18260	10
			Total	3.6820	.60721	20
	Total	Control	Basal	4.0200	.65794	10
			Medicion 28 d	3.5230	.14997	10
			Total	3.7715	.52982	20
		Con tratamiento	Basal	3.6760	.52661	10
			Medicion 28 d	3.6270	.31387	10
			Total	3.6515	.42268	20
Total		Basal	3.8480	.60626	20	
		Medicion 28 d	3.5750	.24528	20	
		Total	3.7115	.47695	40	

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS						
	MACHO HEMBRA	CONTROL TRATAM	BASAL, 28D	MEDIA	DESV. TÍP.	N
Amilasa	macho	Control	Basal	921.4000	21.47790	5
			Medicion 28 d	915.4000	9.39681	5
			Total	918.4000	15.94574	10
		Con tratamiento	Basal	919.2000	20.93323	5
			Medicion 28 d	904.6000	11.94990	5
			Total	911.9000	17.81666	10
		Total	Basal	920.3000	20.02804	10
			Medicion 28 d	910.0000	11.62373	10
			Total	915.1500	16.79058	20
	hembra	Control	Basal	868.8000	35.08133	5
			Medicion 28 d	871.0000	39.64846	5
			Total	869.9000	35.31273	10
		Con tratamiento	Basal	892.0000	71.93747	5
			Medicion 28 d	885.8000	27.04071	5
			Total	888.9000	51.33864	10
		Total	Basal	880.4000	54.74019	10
			Medicion 28 d	878.4000	32.93158	10
			Total	879.4000	43.97894	20
	Total	Control	Basal	895.1000	38.99416	10
			Medicion 28 d	893.2000	35.85403	10
			Total	894.1500	36.47101	20
		Con tratamiento	Basal	905.6000	51.96409	10
			Medicion 28 d	895.2000	22.05952	10
			Total	900.4000	39.21788	20
Total		Basal	900.3500	45.03715	20	
		Medicion 28 d	894.2000	28.99111	20	
		Total	897.2750	37.51443	40	

Tabla N° 20

Contrastes multivariados^b

Efecto		Valor	F	GI de la hipótesis	GI del error	Significación	Eta al cuadrado parcial
Intercept	Traza de Pillai	.999	3441.055 ^a	11.000	26.000	.000	.999
	Lambda de Wilks	.001	3441.055 ^a	11.000	26.000	.000	.999
	Traza de Hotelling	1455.831	3441.055 ^a	11.000	26.000	.000	.999
	Raíz mayor de Roy	1455.831	3441.055 ^a	11.000	26.000	.000	.999
SEXO	Traza de Pillai	.632	4.065 ^a	11.000	26.000	.002	.632
	Lambda de Wilks	.368	4.065 ^a	11.000	26.000	.002	.632
	Traza de Hotelling	1.720	4.065 ^a	11.000	26.000	.002	.632
	Raíz mayor de Roy	1.720	4.065 ^a	11.000	26.000	.002	.632
TRATAMIE	Traza de Pillai	.705	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
	Lambda de Wilks	.295	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
	Traza de Hotelling	2.394	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
	Raíz mayor de Roy	2.394	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
MEDICION	Traza de Pillai	.487	2.246 ^a	11.000	26.000	.044	.487
	Lambda de Wilks	.513	2.246 ^a	11.000	26.000	.044	.487
	Traza de Hotelling	.950	2.246 ^a	11.000	26.000	.044	.487
	Raíz mayor de Roy	.950	2.246 ^a	11.000	26.000	.044	.487

a. Estadístico exacto

b. Diseño: Intercept+SEXO+TRATAMIE+MEDICION

Tabla N° 29

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error

	F	gl1	gl2	Significación
BUN	1.529	7	32	.193
Urea	1.070	7	32	.405
Bilirrub. Total	4.001	7	32	.003
Bilirrub. Directa	2.716	7	32	.025
Bilirrub. Indirecta	3.569	7	32	.006
TGP	1.249	7	32	.306
TGO	.879	7	32	.534
Fosf ataza Alcalina	1.329	7	32	.269
Prot. Totales	1.044	7	32	.421
Albumina	2.577	7	32	.032
Amilasa	5.007	7	32	.001

Contrasta la hipótesis nula de que la varianza error de la variable dependiente es igual a lo largo de todos los grupos.

a. Diseño: Intercept+SEXO+TRATAMIE+MEDICION

Tabla N° 56

PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTER-SUJETOS							
Fuente	Variable Dependiente	Suma de Cuadrados Tipo iii	gl	Media Cuadratica	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	BUN	91.210 ^a	3	30.413	1.238	.310	.094
	Urea	572.948 ^b	3	190.983	2.145	.112	.152
	Bilirrub.Total	53.236 ^c	3	17.745	3.891	.017	.245
	Bilirrub.Directa	1.059 ^d	3	.353	.440	.725	.035
	Bilirrub.Indirecta	68.928 ^e	3	22.973	6.345	.001	.346
	TGP	144566.458 ^f	3	48188.819	11.912	.000	.498
	TGO	646.679 ^g	3	215.560	1.590	.209	.117
	Fosfotaza Alcalina	66377.987 ^h	3	22125.996	1.952	.139	.140
	Prof. Totales	1.152 ⁱ	3	.384	.563	.643	.045
	Albumina	.924 ^j	3	.308	1.395	.260	.104
	Amilasa	13549.475 ^k	3	4516.492	3.933	.016	.247
	Intercept	BUN	26343.070	1	26343.070	1072.412	.000
Urea		127825.636	1	127825.636	1435.485	.000	.676
Bilirrub.Total		1543.061	1	1543.061	338.303	.000	.904
Bilirrub.Directa		239.121	1	239.121	298.210	.000	.892
Bilirrub.Indirecta		608.790	1	608.790	168.129	.000	.824
TGP		1372517.256	1	1372517.3	339.292	.000	.904
TGO		124455.220	1	124455.220	917.778	.000	.962
Fosfotaza Alcalina		12130158.8	1	12130159	1070.061	.000	.967
Prof. Totales		1740.552	1	1740.552	2549.702	.000	.986
Albumina		551.009	1	551.009	2495.824	.000	.986
Amilasa		32204097.0	1	32204097	28046.581	.000	.999
Sexo		BUN	79.609	1	79.609	3.241	.080
	Urea	131.769	1	131.769	1.480	.232	.039
	Bilirrub.Total	7.674	1	7.674	1.682	.203	.045
	Bilirrub.Directa	.256	1	.256	.319	.576	.009
	Bilirrub.Indirecta	10.333	1	10.333	2.854	.100	.073
	TGP	63522.494	1	63522.494	15.703	.000	.304
	TGO	7.336	1	7.336	.054	.817	.002
	Fosfotaza Alcalina	2582.449	1	2582.449	.228	.636	.006
	Prof. Totales	1600E-04	1	1600E-04	.000	.988	.000
	Albumina	3.481E-02	1	3.481E-02	0.158	.694	.004
	Amilasa	12780.625	1	12780.625	11.131	.002	.236
	Tratamie	BUN	4.482	1	4.482	.672	.672
Urea		5.975	1	5.975	.797	.797	.002
Bilirrub.Total		2.007	1	2.007	.511	.511	.012
Bilirrub.Directa		2.560E-03	1	2.560E-03	.955	.955	.000
Bilirrub.Indirecta		4.376	1	4.376	.279	.279	.032
TGP		73402.056	1	73402.056	.000	.000	.335
TGO		122.885	1	122.885	.347	.347	.025
Fosfotaza Alcalina		39025.009	1	39025.009	.072	.072	.087
Prof. Totales		1.018	1	1.018	.230	.230	.040
Albumina		.144	1	.144	.425	.425	.018
Amilasa		390.625	1	390.625	.563	.563	.009
Meidición		BUN	7.149	1	7.149	.291	.593
	Urea	435.204	1	435.204	4.887	.033	.120
	Bilirrub.Total	43.556	1	43.556	9.549	.004	.210
	Bilirrub.Directa	.801	1	.801	.999	.324	.027
	Bilirrub.Indirecta	54.219	1	54.219	14.974	.000	.294
	TGP	7641.907	1	7641.907	1.889	1.78	.050
	TGO	516.458	1	516.458	3.809	.059	.096
	Fosfotaza Alcalina	24770.529	1	24770.529	2.185	.148	.057
	Prof. Totales	.135	1	.135	.197	.660	.005
	Albumina	.745	1	.745	3.376	.074	.086
	Amilasa	378.225	1	378.225	.329	.570	.009
	Error	BUN	884.315	36	24.564		
Urea		3205.692	36	89.047			
Bilirrub.Total		164.202	36	4.561			
Bilirrub.Directa		28.867	36	.802			
Bilirrub.Indirecta		130.355	36	3.621			
TGP		145628.735	36	4045.243			
TGO		4881.776	36	135.605			
Fosfotaza Alcalina		408094.324	36	11335.953			
Prof. Totales		24575	36	.683			
Albumina		7.948	36	.221			
Amilasa		41336.500	36	1148.236			

a. R cuadrado = .094 (R cuadrado corregida = 0.18)
 b. R. cuadrado = .152 (R cuadrado corregida = 0.81)
 c. R. cuadrado = .245 (R cuadrado corregida = 0.182)
 d. R. cuadrado = .035 (R cuadrado corregida = -0.045)
 e. R. cuadrado = .346 (R cuadrado corregida = 0.291)

f. R cuadrado = .498 (R cuadrado corregida = 0.56)
 g. R. cuadrado = .117 (R cuadrado corregida = 0.043)
 i. R. cuadrado = .045 (R cuadrado corregida = -0.035)
 h. R. cuadrado = .104 (R cuadrado corregida = 0.030)
 i. R. cuadrado = .247 (R cuadrado corregida = 0.184)

CONTRASTE DE HIPÓTESIS PERSONALIZADO Nº 1

Tabla Nº 57

Resultados del contraste (matriz K)

Contraste de diferencia macho hembra		Variable dependiente										
		BUN	Urea	Bilirrub. Total	Bilirrub. Directa	Bilirrub. Indirecta	TGP	TGO	Fosfataza Alcalina	Prot. Totales	Albumina	Amilasa
Nivel 2 - Nivel 1	Estimación del contraste	2.821	3.630	.876	-.160	1.016	79.701	.857	16.070	4.000E-03	-5.90E-02	-35.750
	Valor hipotetizado	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	2.821	3.630	.876	-.160	1.016	79.701	.857	16.070	4.000E-03	-5.90E-02	-35.750
	Error tip.	1.567	2.984	.675	.283	.602	20.113	3.682	33.669	.261	.149	10.716
	Significación	.080	.232	.203	.576	.100	.000	.817	.636	.988	.694	.002
	Intervalo de confianza ± Limite inferior	-.357	-2.422	-.494	-.734	-.204	38.910	-6.612	-52.214	-.526	-.360	-57.482
	95 % para diferencia Limite superior	6.000	9.682	2.246	.414	2.237	120.492	8.325	84.354	.534	.242	-14.018

Tabla Nº 58

Resultados del contraste multivariado

	Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial
Traza de Pillai	.632	4.065 ^a	11.000	26.000	.002	.632
Lambda de Wilks	.368	4.065 ^a	11.000	26.000	.002	.632
Traza de Hotelling	1.720	4.065 ^a	11.000	26.000	.002	.632
Raíz mayor de Roy	1.720	4.065 ^a	11.000	26.000	.002	.632

a. Estadístico exacto

Tabla Nº 59

Resultados de la pruebas univariadas

Fuente	Variable dependiente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Contraste	BUN	79.609	1	79.609	3.241	.080	.083
	Urea	131.769	1	131.769	1.480	.232	.039
	Bilirrub. Total	7.674	1	7.674	1.682	.203	.045
	Bilirrub. Directa	.256	1	.256	.319	.576	.009
	Bilirrub. Indirecta	10.333	1	10.333	2.854	.100	.073
	TGP	63522.494	1	63522.494	15.703	.000	.304
	TGO	7.336	1	7.336	.054	.817	.002
	Fosfataza Alcalina	2582.449	1	2582.449	.228	.636	.006
	Prot. Totales	.000	1	.000	.000	.988	.000
	Albumina	.035	1	.035	.158	.694	.004
	Amilasa	12780.625	1	12780.625	11.131	.002	.236
Error	BUN	884.315	36	24.564			
	Urea	3205.692	36	89.047			
	Bilirrub. Total	164.202	36	4.561			
	Bilirrub. Directa	28.867	36	.802			
	Bilirrub. Indirecta	130.355	36	3.621			
	TGP	145628.735	36	4045.243			
	TGO	4881.776	36	135.605			
	Fosfataza Alcalina	408094.324	36	11335.953			
	Prot. Totales	24.575	36	.683			
	Albumina	7.948	36	.221			
	Amilasa	41336.500	36	1148.236			

CONTRASTE DE HIPÓTESIS PERSONALIZADO Nº 2

Tabla Nº 26

Resultados del contraste (matriz K)

Contraste de diferencia control tratam	Variable dependiente											
	BUN	Urea	Bilirrub.Total	Bilirrub. Directa	Bilirrub. Indirecta	TGP	TGO	Fosfataza Alcalina	Prot. Totales	Albumina	Amilasa	
Nivel 2 - Nivel 1												
Estimación del contraste	.669	-.773	-.448	1.600E-02	-.662	85.675	-3.505	-62.470	-.319	-.120	6.250	
Valor hipotetizado	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	.669	-.773	-.448	1.600E-02	-.662	85.675	-3.505	-62.470	-.319	-.120	6.250	
Error típ.	1.567	2.984	.675	.283	.602	20.113	3.682	33.669	.261	.149	10.716	
Significación	.672	.797	.511	.955	.279	.000	.347	.072	.230	.425	.563	
Intervalo de confianza 95 % para diferencia	-2.509	-6.825	-1.818	-.558	-1.882	44.884	-10.974	-130.754	-.849	-.421	-15.482	
Limite inferior	3.848	5.279	.922	.590	.559	126.466	3.963	5.814	.211	.181	27.982	
Limite superior												

Tabla Nº 27

Resultados del contraste multivariado

	Valor	F	GI de la hipótesis	GI del error	Significación	Eta al cuadrado parcial
Traza de Pillai	.705	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
Lambda de Wilks	.295	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
Traza de Hotelling	2.394	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705
Raíz mayor de Roy	2.394	5.659 ^a	11.000	26.000	.000	.705

a. Estadístico exacto

Tabla Nº 60

Resultados de la pruebas univariadas

Fuente	Variable dependiente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Contraste	BUN	4.482	1	4.482	.182	.672	.005
	Urea	5.975	1	5.975	.067	.797	.002
	Bilirrub.Total	2.007	1	2.007	.440	.511	.012
	Bilirrub. Directa	.003	1	.003	.003	.955	.000
	Bilirrub. Indirecta	4.376	1	4.376	1.208	.279	.032
	TGP	73402.056	1	73402.056	18.145	.000	.335
	TGO	122.885	1	122.885	.906	.347	.025
	Fosf ataza Alcalina	39025.009	1	39025.009	3.443	.072	.087
	Prot. Totales	1.018	1	1.018	1.491	.230	.040
	Albumina	.144	1	.144	.652	.425	.018
	Amilasa	390.625	1	390.625	.340	.563	.009
Error	BUN	884.315	36	24.564			
	Urea	3205.692	36	89.047			
	Bilirrub.Total	164.202	36	4.561			
	Bilirrub. Directa	28.867	36	.802			
	Bilirrub. Indirecta	130.355	36	3.621			
	TGP	145628.735	36	4045.243			
	TGO	4881.776	36	135.605			
	Fosf ataza Alcalina	408094.324	36	11335.953			
	Prot. Totales	24.575	36	.683			
	Albumina	7.948	36	.221			
	Amilasa	41336.500	36	1148.236			

CONTRASTE DE HIPÓTESIS PERSONALIZADO Nº 3

Tabla Nº 61

Resultados del contraste (matriz K)

Contraste de diferencias basal, 28d	Variable dependiente											
	BUN	Urea	Bilirrub.Total	Bilirrub. Directa	Bilirrub. Indirecta	TGP	TGO	Fosfataza Alcalina	Prot. Totales	Albumina	Amilasa	
Nivel 2 - Nivel 1												
Estimación del contraste	.846	6.597	-2.087	.283	-2.329	-27.644	-7.186	-49.770	-.116	-.273	-6.150	
Valor hipotetizado	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	.846	6.597	-2.087	.283	-2.329	-27.644	-7.186	-49.770	-.116	-.273	-6.150	
Error típ.	1.567	2.984	.675	.283	.602	20.113	3.682	33.669	.261	.149	10.716	
Significación	.593	.033	.004	.324	.000	.178	.059	.148	.660	.074	.570	
Intervalo de confianza a Límite inferior	-2.333	.545	-3.457	-.291	-3.549	-68.435	-14.655	-118.054	-.646	-.574	-27.882	
95 % para diferencia Límite superior	4.024	12.649	-7.17	.857	-1.108	13.147	.282	18.514	.414	2.834E-02	15.582	

Tabla Nº 62

Resultados del contraste multivariado

	Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial
Traza de Pillai	.487	2.246 ^a	11.000	26.000	.044	.487
Lambda de Wilks	.513	2.246 ^a	11.000	26.000	.044	.487
Traza de Hotelling	.950	2.246 ^a	11.000	26.000	.044	.487
Raíz mayor de Roy	.950	2.246 ^a	11.000	26.000	.044	.487

a. Estadístico exacto

Tabla Nº 63

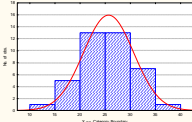
Resultados de la pruebas univariadas

Fuente	Variable dependiente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Contraste	BUN	7.149	1	7.149	.291	.593	.008
	Urea	435.204	1	435.204	4.887	.033	.120
	Bilirrub.Total	43.556	1	43.556	9.549	.004	.210
	Bilirrub. Directa	.801	1	.801	.999	.324	.027
	Bilirrub. Indirecta	54.219	1	54.219	14.974	.000	.294
	TGP	7641.907	1	7641.907	1.889	.178	.050
	TGO	516.458	1	516.458	3.809	.059	.096
	Fosfataza Alcalina	24770.529	1	24770.529	2.185	.148	.057
	Prot. Totales	.135	1	.135	.197	.660	.005
	Albumina	.745	1	.745	3.376	.074	.086
	Amilasa	378.225	1	378.225	.329	.570	.009
	Error	BUN	884.315	36	24.564		
Urea		3205.692	36	89.047			
Bilirrub.Total		164.202	36	4.561			
Bilirrub. Directa		28.867	36	.802			
Bilirrub. Indirecta		130.355	36	3.621			
TGP		145628.735	36	4045.243			
TGO		4881.776	36	135.605			
Fosfataza Alcalina		408094.324	36	11335.953			
Prot. Totales		24.575	36	.683			
Albumina		7.948	36	.221			
Amilasa		41336.500	36	1148.236			

SUPUESTO DE NORMALIDAD

Tabla Nº 64
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE BUN SERICO
SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN

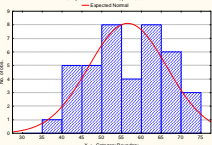
Frequency table: BUN (Tabla de normalidad dos niveles)
Shapiro-Wilk W=.98725, p=.92539



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
10.00000<x<=15.00000	1	1	2.5000	2.5000	1.00000	1.0000
15.00000<x<=20.00000	5	6	12.5000	15.0000	5.00000	6.0000
20.00000<x<=25.00000	13	19	32.5000	47.5000	13.00000	19.0000
25.00000<x<=30.00000	13	32	32.5000	80.0000	13.00000	32.0000
30.00000<x<=35.00000	7	39	17.5000	97.5000	7.00000	39.0000
35.00000<x<=40.00000	1	40	2.5000	100.0000	1.00000	40.0000
Missing	60	100	150.0000		60.00000	100.0000

TABLA 65
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE UREA
SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN

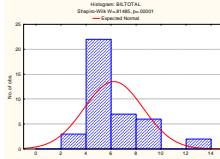
Frequency table: UREA (Tabla de normalidad dos niveles)
Shapiro-Wilk W=.95542, p=.11656



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
30.00000<x<=35.00000	0	0	0.0000	0.0000	0.00000	0.0000
35.00000<x<=40.00000	1	1	2.5000	2.5000	1.00000	1.0000
40.00000<x<=45.00000	5	6	12.5000	15.0000	5.00000	6.0000
45.00000<x<=50.00000	5	11	12.5000	27.5000	5.00000	11.0000
50.00000<x<=55.00000	8	19	20.0000	47.5000	8.00000	19.0000
55.00000<x<=60.00000	4	23	10.0000	57.5000	4.00000	23.0000
60.00000<x<=65.00000	8	31	20.0000	77.5000	8.00000	31.0000
65.00000<x<=70.00000	6	37	15.0000	92.5000	6.00000	37.0000
70.00000<x<=75.00000	3	40	7.5000	100.0000	3.00000	40.0000
Missing	60	100	150.0000		60.00000	100.0000

TABLA 66
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE BILIRRUBINA TOTAL SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN

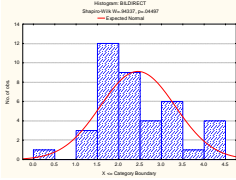
Frequency table: BILTOTAL (Tabla de normalidad dos niveles)
Shapiro-Wilk W=.81485, p=.00001



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
0.000000<x<=2.000000	0	0	0.0000	0.0000	0.00000	0.0000
2.000000<x<=4.000000	3	3	7.5000	7.5000	3.00000	3.0000
4.000000<x<=6.000000	22	25	55.0000	62.5000	22.00000	25.0000
6.000000<x<=8.000000	7	32	17.5000	80.0000	7.00000	32.0000
8.000000<x<=10.000000	6	38	15.0000	95.0000	6.00000	38.0000
10.000000<x<=12.000000	0	38	0.0000	95.0000	0.00000	38.0000
12.000000<x<=14.000000	2	40	5.0000	100.0000	2.00000	40.0000
Missing	60	100	150.0000		60.00000	100.0000

TABLA 67
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE BILIRRUBINA DIRECTA SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO NIVELES DE MEDICIÓN

Frequency table: BILDIRECT (Tabla de normalidad dos niveles)
Shapiro-Wilk W=.94337, p=.04497



	Count	Cumulative	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
0.000000<x<=.5000000	1	1	2.5000	2.5000	1.00000	1.0000
.5000000<x<=1.0000000	0	1	0.0000	2.5000	0.00000	1.0000
1.000000<x<=1.5000000	3	4	7.5000	10.0000	3.00000	4.0000
1.500000<x<=2.0000000	12	16	30.0000	40.0000	12.00000	16.0000
2.000000<x<=2.5000000	9	25	22.5000	62.5000	9.00000	25.0000
2.500000<x<=3.0000000	4	29	10.0000	72.5000	4.00000	29.0000
3.000000<x<=3.5000000	6	35	15.0000	87.5000	6.00000	35.0000
3.500000<x<=4.0000000	1	36	2.5000	90.0000	1.00000	36.0000
4.000000<x<=4.5000000	4	40	10.0000	100.0000	4.00000	40.0000
Missing	60	100	150.0000		60.00000	100.0000

TABLA 68
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE BILIRRUBINA
INDIRECTA SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN

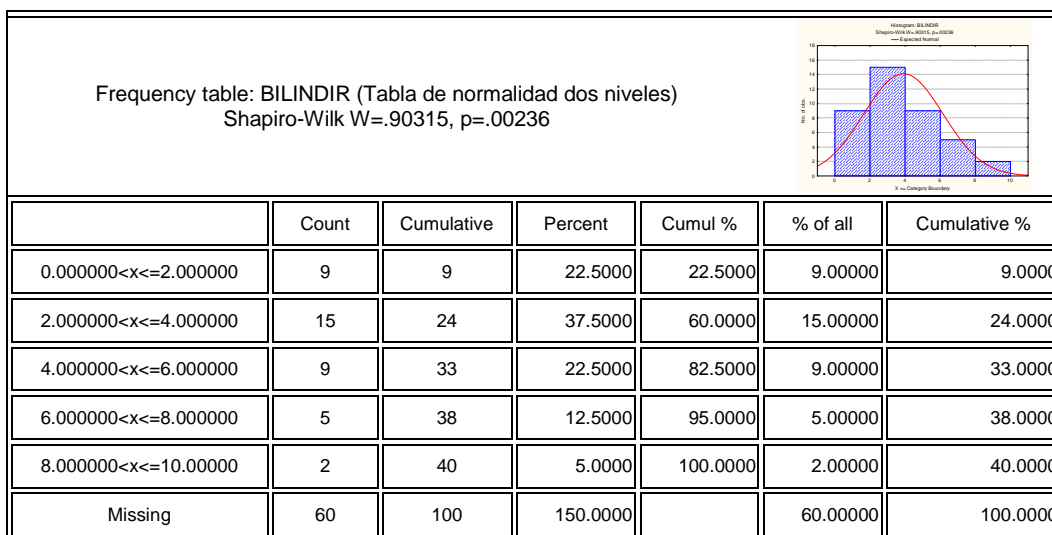


TABLA 69
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE
TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA SERICA SEGÚN SEXO,
GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN

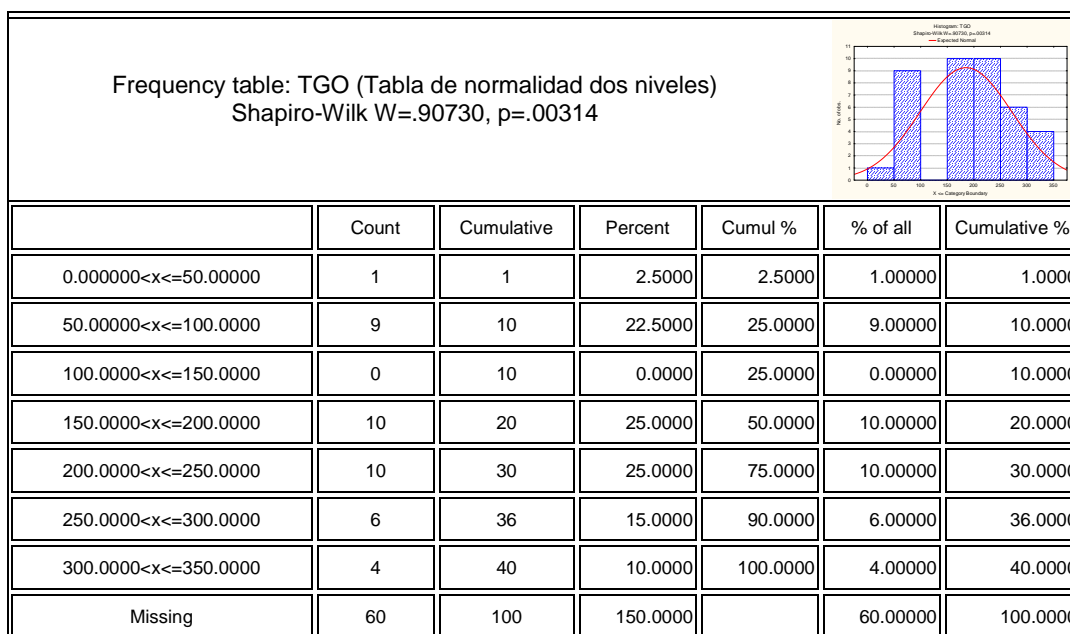


TABLA 70
DISTRIB. DE FRECUENCIAS POR CONCENTRACIÓN DE TRANSAMINASA GLUTAMICO PRUVICA SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN

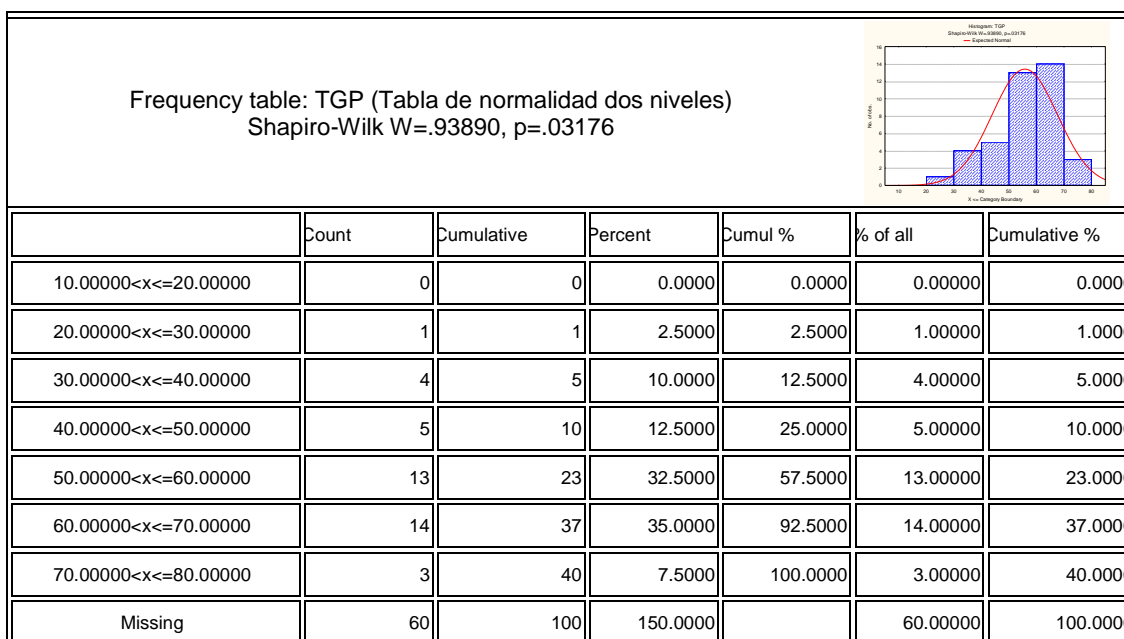


TABLA 71
DISTRIB. DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE FOSFATASA ALCALINA SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN

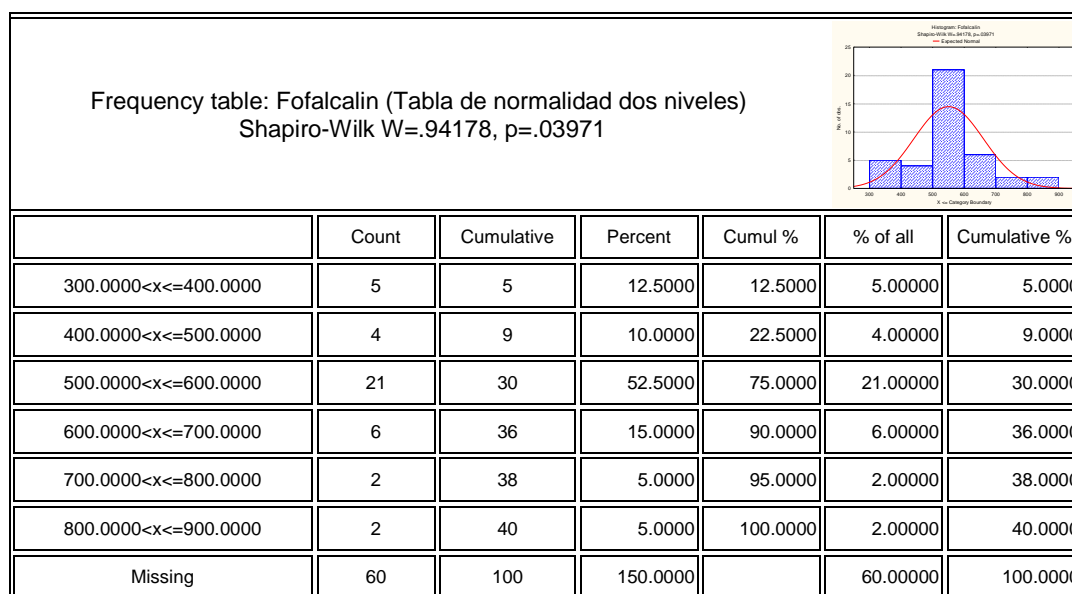


TABLA 72
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE PROTEINA TOTAL SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN

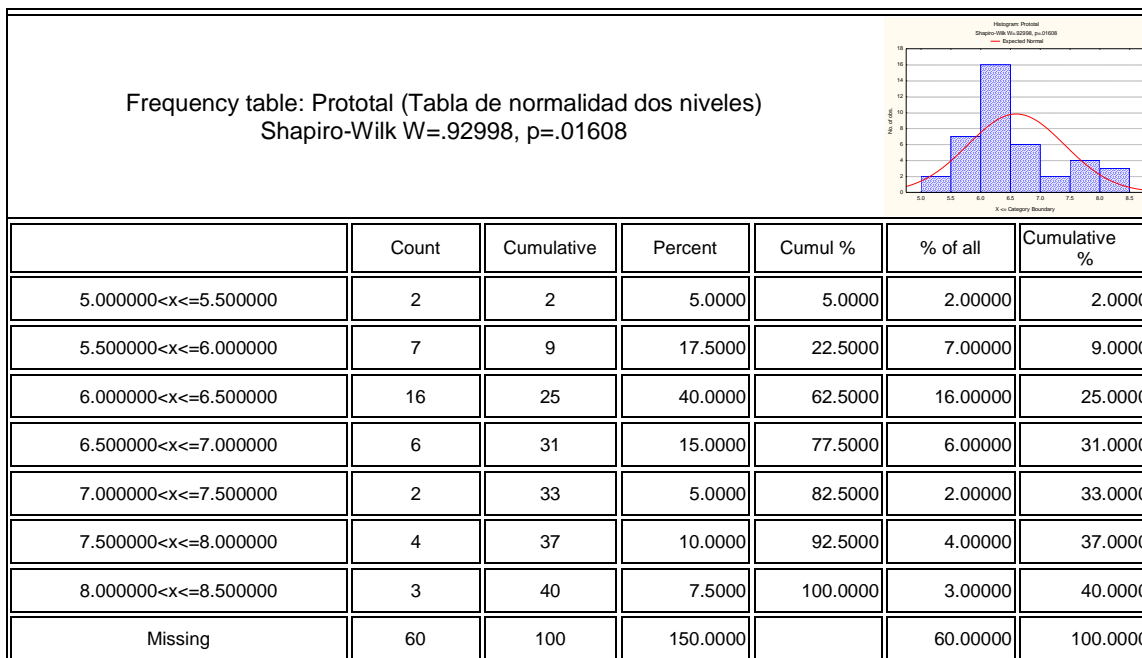


TABLA 73
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN DE ALBUMINA SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO Y NIVELES DE MEDICIÓN

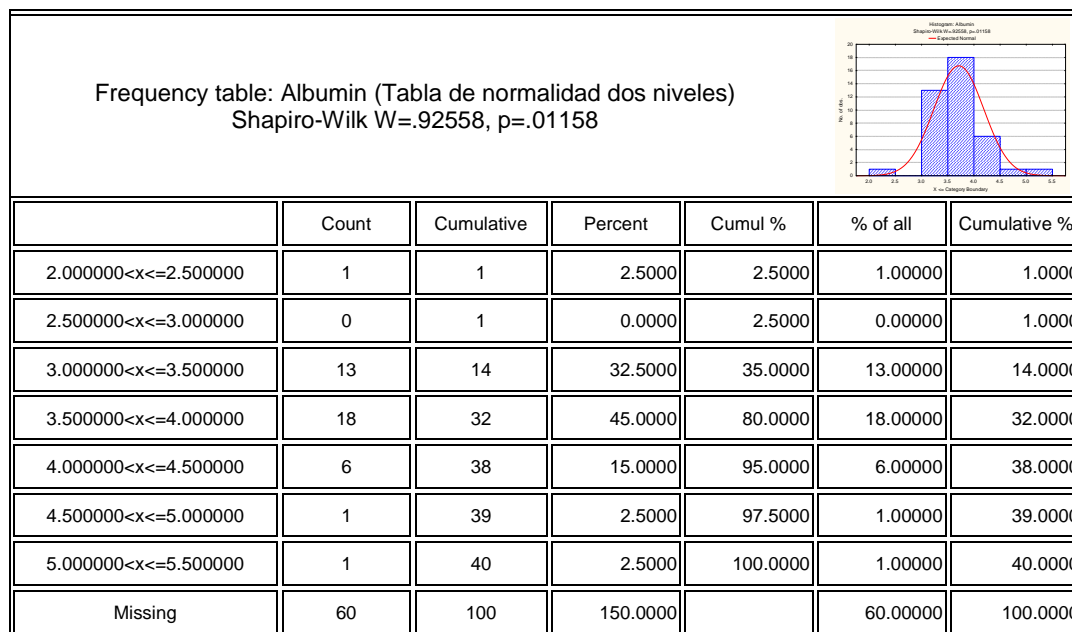


TABLA 74
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR LA CONCENTRACIÓN
DE AMILASA SERICA SEGÚN SEXO, GRUPO DE TRATAMIENTO
Y NIVELES DE MEDICIÓN

