

EFFECTO HEPATOPROTECTOR DEL *Asparagus officinalis* (ESPÁRRAGO VERDE) EN DAÑO INDUCIDO POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Linda Mezones¹, Reynaldo Lara¹, Rafael Paredes¹, Alcida Goñi¹, Lizbeth Cenizario¹, Yuri Chiclayo¹, Raúl Garibay¹, Luis Huamán¹, Nirvana Neyra¹, Miguel Flores¹, Roberto Chávez-Asmat^{2, 3, 4}

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 04/09/2016
Aprobado: 03/10/2016

Autor corresponsal

Linda Mezones
Mz B Lote 29 Las Margaritas –
San Martín de Porres
Celular: 941493358
Correo-e: melisa.mezones@gmail.com

Financiamiento

Autofinanciado

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Citar como

Mezones L, Lara R, Paredes R, Goñi A, Cenizario L, Chiclayo Y, Garibay R, Huamán L, Neyra N, Flores M, Chávez-Asmat R. Efecto hepatoprotector del *Asparagus officinalis* (Espárrago verde) en daño inducido por fármacos antituberculosos. Revista Peruana de Medicina Integrativa.2016;1(3):19-26.

RESUMEN

Objetivos. Evaluar el efecto hepatoprotector del extracto acuoso del *Asparagus officinalis* (AO) en daño inducido por fármacos antituberculosos. **Materiales y métodos.** Diseño experimental, se utilizó ratas Holtzman macho (n= 32) y tallos de AO. Se conformó cuatro grupos de ratas (n=8): G1: control con solución salina fisiológica (SSF) por vía oral (VO), G2, G3 y G4 con AO a dosis de 25, 50 y 100 mg/kg respectivamente; todos los grupos recibieron isoniazida (I) y rifampicina (R) a razón de 50 mg/kg durante 21 días. Se realizó punción cardiaca para evaluación seriada de enzimas hepáticas; finalmente, las ratas fueron sacrificadas para análisis histopatológico. Se evaluó la variación de peso, cambios en heces y orinas. Niveles de transaminasas (ALT y AST), bilirrubina total (BT), evaluación macroscópica de hígado y estructura hepatocelular. Se aplicó la prueba paramétrica de ANOVA y post-hoc Sheffe, y las no paramétricas de Kruskal-Wallis y Mann Whitney. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS V20 y se consideró significativo un $p < 0,05$. **Resultados.** El peso disminuyó 8,06% en el grupo G1. Las heces y orinas fueron de color marrón oscuro en mayor porcentaje en G1. Los niveles de ALT y AST resultaron mayores en G1 a los días 11 y 21 con respecto a G2, G3 y G4 (prueba ANOVA [$p < 0,01$], Scheffe ($p < 0,01$)). El Grupo G1 presentó severa infiltración de células inflamatorias, marcada congestión alrededor de vena centrolobulillar y severa dilatación de sinusoides a diferencia de G2, G3 y G4. **Conclusiones.** En condiciones experimentales el extracto acuoso del *Asparagus officinalis* tiene efecto hepatoprotector ante el daño inducido por fármacos antituberculosos (I + R).

Palabras clave: *Asparagus officinalis*; Enfermedad Hepática Inducida por Drogas; Sustancias Protectoras /uso terapéutico; Antituberculosos/efectos adversos (Fuente: DeCS Bireme).

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF *Asparagus officinalis* (GREEN ASPARAGUS) ON DAMAGE INDUCED BY TUBERCULOSTATIC AGENTS

ABSTRACT

Objectives. Evaluate the hepatoprotective effect of aqueous extract from *Asparagus officinalis* (AO) in damage induced by antituberculosis drugs. **Material and methods.** Experimental study. 32 Holtzman male rats were divided into four groups of 8; G1: control with oral administration (VO) of physiological saline solution (SSF), G2, G3 and G4 with AO at doses of 25, 50 and 100 mg/kg respectively; all groups received Isoniazid (I) and rifampin (R) at 50 mg/kg for 21 days. Cardiac puncture was performed for serial assessment of liver enzymes, finally they were sacrificed for histopathological analysis. Variations in weight, feces and urine, transaminase levels (ALT and AST), total bilirubin (BT) macroscopic evaluation of the liver and hepatocellular structure were evaluated. Parametric tests of ANOVA and post-hoc Sheffey and nonparametric Kruskal-Wallis and Mann Whitney were applied, considering $p < 0.05$ as significant, with SPSS v20. **Results.** The weight decreased 8.06% in group G1. Feces and urine were dark brown in higher percentage in G1. ALT and AST levels were higher in G1 at day 11 and 21 compared to G2, G3 and G4 (ANOVA test ($p < 0.01$), Scheffe ($p < 0.01$)). G1 had a severe infiltration of inflammatory cells, marked congestion around centrilobular vein and severe dilatation of sinusoids unlike G2, G3 and G4. **Conclusions.** At experimental conditions, the aqueous extract from *Asparagus officinalis* has hepatoprotective effect against damage induced by antituberculosis drugs (I + R).

Keywords: *Asparagus officinalis*; Drug-Induced Liver Injury; Protective Agents/therapeutic use; Antitubercular Agents/adverse effects (Source: MeSH)

¹ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Médico cirujano.

³ Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

⁴ Asociación para el Desarrollo de la Investigación Estudiantil en Ciencias de la Salud (ADIECS)

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública que se extiende principalmente en países en vías de desarrollo, pues existen condicionantes que facilitan su patogenicidad como la pobreza, el hacinamiento, la exclusión social y la inequidad ⁽¹⁾. Según el reporte de la OMS, de los 9,6 millones de nuevos casos de tuberculosis denunciados en 2014, 58% estaban en las regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental ⁽²⁾. Perú es el cuarto país con mayor incidencia de TB (102 x 100 000 habitantes) y el primero en severidad de las TB resistentes en Sudamérica. Lima Metropolitana concentra 59% de los casos de TB; 82% de los casos de TB-MDR y 93% de los casos de TB-XDR ⁽³⁾.

El tratamiento de TB tiene como núcleo básico la administración de drogas como la isoniazida y la rifampicina; el 41,5% de los pacientes presenta reacciones adversas a los medicamentos (RAFA) ⁽⁴⁾; de ellos, la hepatotoxicidad representa el 12%, dentro de los cuales el 3,5% es severa ⁽⁵⁾. La hepatotoxicidad asociada al primer fármaco se debe a la necrosis hepatocelular causada por la acetilhidracina que forma complejos con las macromoléculas de los hepatocitos, siendo la respuesta inmune a este complejo responsable de la patogénesis ^(6,7); con respecto al segundo fármaco, genera colestasis a causa de la alteración de la captación hepática de sales biliares y bilirrubina, ya que compite con estos compuestos por la unión a proteínas intracelulares, modificando de esta manera la excreción de bilirrubina ^(6,8). Estas RAFA generan la suspensión del tratamiento ^(8,9), contribuyendo al problema de no adherencia ^(8,9) y, por consecuencia, la falla del mismo con la aparición de resistencia antimicrobiana, y el incremento de la posibilidad de TB – MDR ⁽⁹⁾.

La medicina tradicional y complementaria es una parte importante (y con frecuencia subestimada) de la atención en salud, siendo practicada en casi todos los países del mundo con una demanda en continuo aumento ⁽¹⁰⁾, entre el 50 y 80% de la población de países en vías de desarrollo, como Perú, usa hierbas medicinales como método de abordaje y/o coadyuvante de enfermedades ⁽¹¹⁾.

Nuestro país es el segundo mayor productor y exportador de *Asparagus officinalis* en el mundo ⁽¹²⁾, poseyendo esta especie gran actividad biológica como antimutagénica ⁽¹³⁾ e hipolipemiante ^(14,15) en el jugo; es antioxidante ^(16,17) y antitumoral ⁽¹⁸⁾ en el tallo; y antifúngica ⁽¹⁹⁾, hipoglicemiante ^(20,21), inmunoprotectora ⁽²²⁾ y hepatoprotectora ⁽²³⁾ en las raíces; esto debido a la actividad de sus componentes bioactivos como glutatión ⁽²⁴⁾, flavonoides ^(16,25), saponinas

esteroideas ^(16,26) y polisacáridos ^(16,27). La mayoría de las investigaciones previas con esta especie han utilizado extractos etanólicos, metanólicos e hidroalcohólicos; sin embargo, en nuestro medio, la forma tradicional de consumir el espárrago verde es consumir la parte del tallo previamente cocinada, razón por la cual utilizamos en nuestra investigación el extracto acuoso del tallo de *Asparagus officinalis* con el objetivo de evaluar efecto hepatoprotector en daño inducido por fármacos antituberculosos de primera línea.

METODOLOGÍA

El estudio con diseño experimental, para lo cual se adquirieron ratas adultas machos (n=32) de la cepa Holtzman en el bioterio de la Universidad Privada Cayetano Heredia, con un peso de 340,18 +/- 17,54 g, siendo luego aclimatadas por un periodo de 7 días en el bioterio Miguel Baquero de la UNMSM en condiciones de temperatura de 22,3 +/- 1,43 °C. De esta manera, se evitó alcanzar temperaturas de rangos extremos que pudieran afectar la vida del animal, y obtener una humedad relativa de 45 – 55% controlado con la utilización de una bola seca, con un ciclo de 12 h luz / 12 h oscuridad. Las jaulas individuales fueron de acero inoxidable con viruta esterilizada cuya limpieza se realizó tres veces por semana ⁽²⁸⁾. Las ratas fueron alimentadas con dieta balanceada (adquirida del Centro de Ventas de la Universidad Nacional Agraria La Molina) proporcionándoles 20 g/día y agua *ad libitum*.

Se utilizaron tallos de espárrago verde (*Asparagus officinalis*) procedentes de La Libertad, valle Virú y Chao, ubicados a 1500 m de altitud, manteniéndose a una temperatura de 20 °C. Inicialmente se realizó la limpieza del vegetal para luego cortarlo en pequeñas porciones para un mejor procesamiento. Se realizó un licuado en proporción 1/1 peso volumen a 3600 RPM durante dos minutos. Posteriormente, el licuado fue filtrado con papel Whatman N.º 1. Finalmente, este licuado se colocó en recipientes de amplia superficie de material pírrex, y se llevó a una cámara especial de secado a una temperatura de 40 °C donde se obtuvo como producto final el extracto acuoso de AO, con un rendimiento de 5,3%. El producto fue raspado y almacenado en un recipiente de color ámbar para evitar la exposición a la luz, conservándose a una temperatura 10 °C. Para la administración se preparó una solución de 50 mg/mL.

Se utilizó isoniazida (I) y rifampicina (R) obtenidos en la Farmacia Universal para la inducción de hepatotoxicidad a dosis de 50 mg/kg por un tiempo de 21 días ⁽²⁹⁾.

Se conformaron cuatro grupos de ratas (n=8) de la siguiente manera:

- √ G1 (Control): suero fisiológico (SSF) por vía oral (VO)
- √ G2: AO a 25 mg/kg VO
- √ G3: AO a 50 mg/kg VO
- √ G4: AO a 100 mg/kg VO

Para evaluar el efecto hepatoprotector se consideraron parámetros clínicos, bioquímicos e histopatológicos. Cada tres días se evaluó la variación del peso, la coloración de heces (+ para anaranjado hasta +++ para marrón oscuro) y orina (+ para amarillo-transparente hasta +++ para marrón) al inicio y al final del estudio⁽³⁰⁾. En los días 1, 11 y 21 se realizaron punciones cardíacas para evaluación de enzimas hepáticas como transaminasas (aspartato aminotransferasa = AST, y alanina aminotransferasa = ALT) según el método de Reitman y Frankel⁽³¹⁾; y también se midió la bilirrubina total^(29, 32). Se sacrificó a los animales por el método de dislocación cervical, en tanto que los hígados fueron lavados con suero fisiológico y posteriormente pesados en balanza digital, para la determinación de los hallazgos macroscópicos tales como: volumen, peso y color de órgano⁽³³⁾. Para el estudio histopatológico se realizaron cortes de 0,5 x 1,0 cm de espesor, que fueron fijados en formol neutro al 10%, efectuándose cortes con micrótopo, en un espesor de 3 mm. Finalmente, se colorearon con hematoxilina-eosina⁽³⁴⁾ para ser evaluados con microscopio óptico por dos patólogos que desconocían a qué grupos pertenecían las láminas para la identificación de la estructura hepatocelular, según el score de Murat Bilgin *et al.*⁽³⁵⁾ (consiste en degeneración hidrópica y vacuolar, infiltración de células inflamatorias, congestión y necrosis); con una modificación al añadir la dilatación sinusoidal. Estos hallazgos fueron graduados de la siguiente manera: Ø = ausencia, + = leve, ++ = moderado, +++ = severo.

En todo momento nos basamos en la "Guide for the care and use of Laboratory animals (1996)"⁽²⁸⁾ buscando el bienestar de los animales de experimentación y minimizando el riesgo en todo procedimiento efectuado.

Las variables cuantitativas como la variación del peso de animal, los niveles de AST, ALT y bilirrubina, y el peso y volumen de hígados se expresaron en promedio +/- desviación estándar; las variables categóricas como coloración de orina y heces, y color de hígado, fueron expresados en frecuencia y porcentaje. Se utilizaron las pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk; para las variables que resultan ser paramétricas se aplicó las pruebas ANOVA y *post-hoc* Sheffe y las

no paramétricas, la prueba de Kruskal-Wallis y Mann Whitney. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS V20 y se consideró significativo $p < 0,05$

RESULTADOS

En el presente estudio se evidenció, en los días de evaluación del peso, que los grupos de investigación se mantuvieron homogéneos hasta el día 18, a partir del cual el grupo G1 (Control) mostró una marcada disminución respecto a G2 y G3 (Mann Whitney $p=0,043$ y $p=0,034$ respectivamente) (Gráfico 1); además, en el análisis de la variación de peso final con respecto al inicial, fue negativa en los grupos G1 de 8,06% y G4 de 3,41%, mientras que G2 y G3 mostraron un incremento de 0,49 y 0,27% respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Variación de peso final con respecto al inicial en los animales de investigación

Grupos	Día 0	Día 21	Variación (%)
G1	335,0 +/- 21,0	310,0 +/- 28,0	-8.06
G2	340,0 +/- 15,0	342,0 +/- 12,0	0.49
G3	344,0 +/- 19,0	345,0 +/- 9,0	0.27
G4	345,0 +/- 10,0	333,0 +/- 13,0	-3.41

valores expresado en promedio \pm desviación estándar

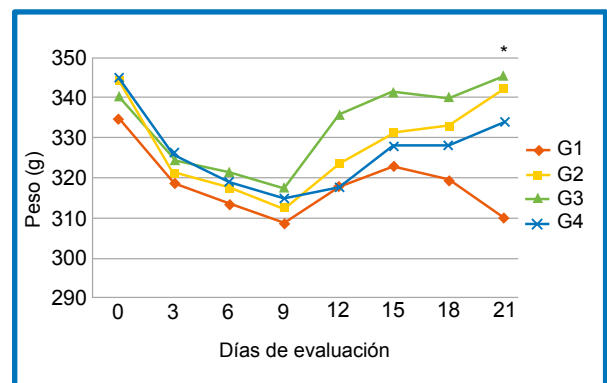


Gráfico 1. Variación de peso en animales de investigación: *Día 21: Prueba Kruskal Walls ($p=0,012$). Mann Whitney: G1 Vs G2 ($p=0,034$). G1 Vs G4 ($P=0,162$).

Los cambios en la coloración de heces fue marrón oscuro en el 100% del grupo G1 a diferencia de los grupos G2 que fue de 66,7%, G3 de 20% y ausente en G4; así mismo, en relación al color de la orina el grupo G1 presentó 57,2% de coloración marrón oscura, a diferencia de G2 con 33,4% y ausente en G3 y G4 (Gráfico 2).

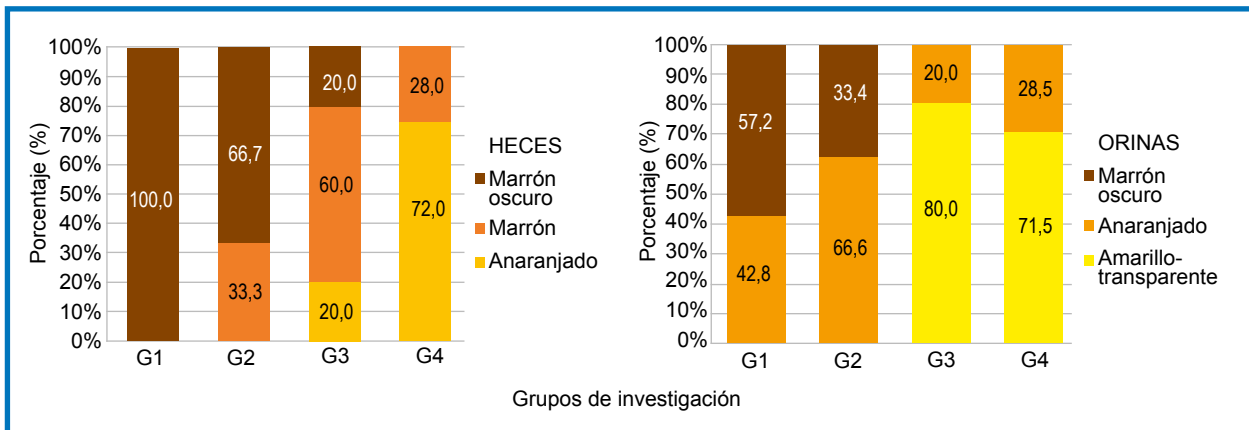


Gráfico 2. Cambios en coloración de heces y orinas al final del estudio en los grupos de investigación

En la función hepática (Gráfico 3), todos los grupos presentaron un nivel homogéneo al inicio, en tanto que al día 11 de evaluación se encontraron diferencias en los niveles de AST para el grupo G1 con 1154,2 +/- 32,0 U/L; en G2 de 310,0 +/- 75,0 U/L; en G3 de 315,0 +/- 70,0 U/L, y en G4 de 115,0 +/- 60,0 U/L (prueba ANOVA ($p < 0,01$), Scheffe ($p < 0,01$)), así como en los niveles de ALT, siendo para el grupo G1 de 275,5 +/- 28,4 U/L; en G2 de 56,8 +/- 5,6 U/L; en G3 de 55,7 +/- 7,3 U/L, y en G4 de 48,2 +/- 6,4 U/L (prueba ANOVA ($p < 0,01$), Scheffe ($p < 0,01$)). Estas diferencias se incrementaron hacia el día

21 de evaluación, donde los niveles de AST fueron para el grupo G1 de 1403,5 +/- 35,5 U/L; en el G2 de 3590,0 +/- 25,0 U/L; en el G3 de 312,2 +/- 34,0 U/L, y en el G4 de 118,2 +/- 55,2 U/L (prueba ANOVA ($p < 0,01$), Scheffe ($p < 0,01$)), como en los niveles de ALT siendo para el grupo G1 de 315,5 +/- 23,4 U/L; en el G2 de 105,8 +/- 8,6 U/L; en el G3 de 65,5 +/- 6,2 U/L, y en el G4 de 47,5 +/- 6,8 U/L (prueba ANOVA ($p < 0,01$), Scheffe ($p < 0,01$)). Con respecto a la bilirrubina, total se evidenció al día 21 una disminución en los niveles en el G4 respecto a los demás grupos (prueba ANOVA ($p < 0,01$), Scheffe ($p < 0,01$)).

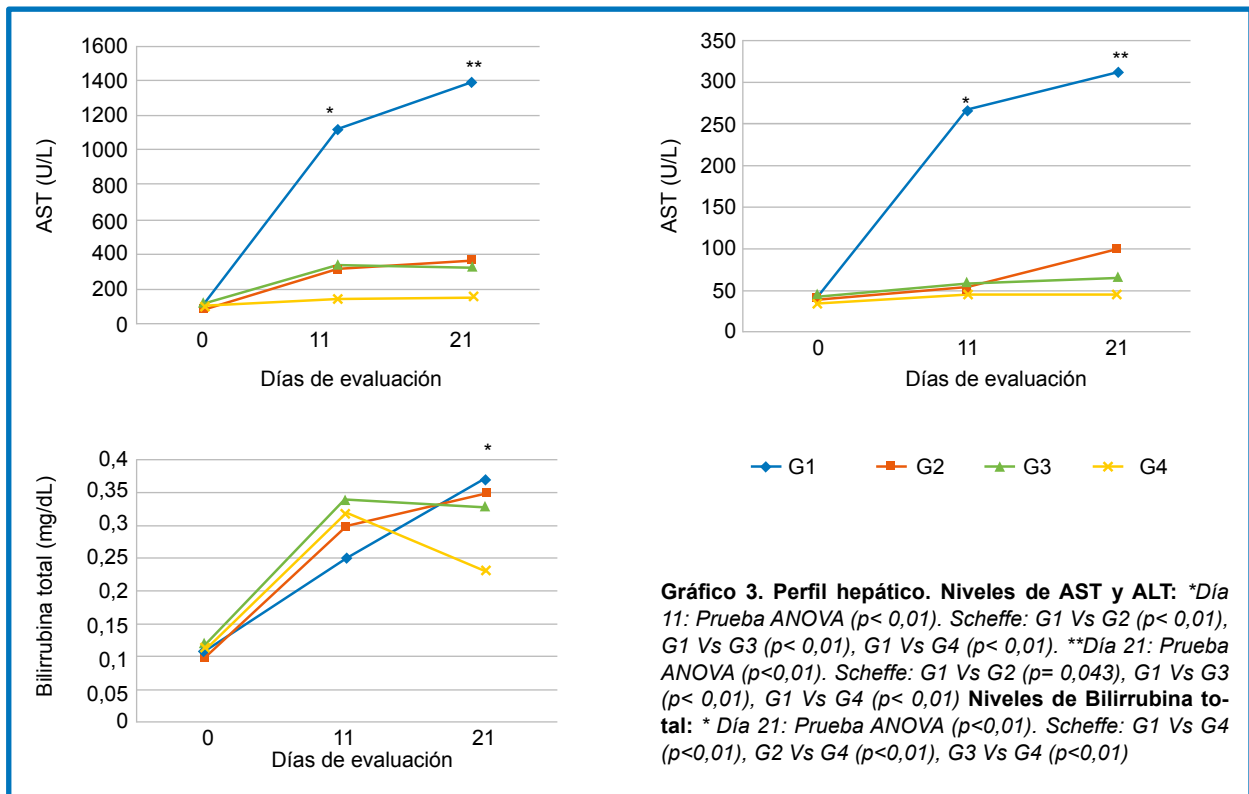


Gráfico 3. Perfil hepático. Niveles de AST y ALT: *Día 11: Prueba ANOVA ($p < 0,01$). Scheffe: G1 Vs G2 ($p < 0,01$), G1 Vs G3 ($p < 0,01$), G1 Vs G4 ($p < 0,01$). **Día 21: Prueba ANOVA ($p < 0,01$). Scheffe: G1 Vs G2 ($p = 0,043$), G1 Vs G3 ($p < 0,01$), G1 Vs G4 ($p < 0,01$) Niveles de Bilirrubina total: * Día 21: Prueba ANOVA ($p < 0,01$). Scheffe: G1 Vs G4 ($p < 0,01$), G2 Vs G4 ($p < 0,01$), G3 Vs G4 ($p < 0,01$)

En los hallazgos macroscópicos de hígado, no se encontraron diferencias entre grupos de investigación en peso, volumen y coloración. A nivel histopatológico, el grupo G1 presentó severa infiltración de células inflamatorias,

marcada congestión alrededor de la vena centrolobulillar y severa dilatación de sinusoides hepáticos, a diferencia de G2, G3 y G4 donde el daño fue moderado a leve incluso con arquitectura hepatocelular conservada (Tabla 2, Figura 1).

Tabla 2. Escala semicuantitativa para evaluación de la estructura hepatocelular

Grupos	Degeneración hidrópica y vacuolar	Infiltración de células inflamatorias	Congestión	Necrosis	Dilatación sinusoidal
G1	∅	+++	+++	∅	+++
G2	∅	++	++	∅	++
G3	∅	++	++	∅	++
G4	∅	+	+	∅	∅

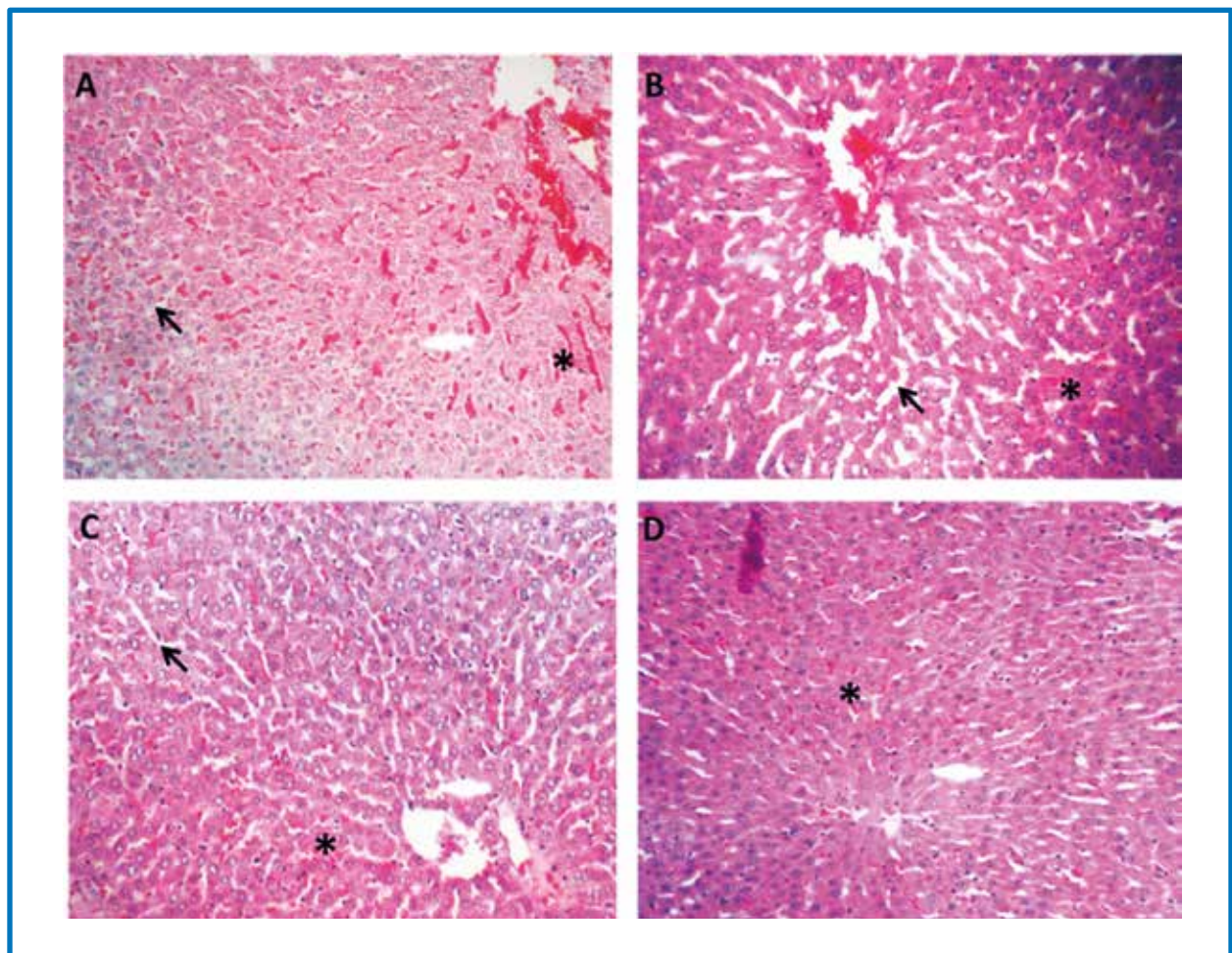


Figura 1. Hallazgos histopatológicos según grupos de investigación. A) Grupo Control (G1): ↗ severa dilatación del sinusoides y *severa congestión sinusoidal. B) G2: AO a 25 mg/kg VO: ↗ moderada dilatación del sinusoides y *moderada congestión sinusoidal. C) G3: AO a 50 mg/kg VO: ↗ leve dilatación del sinusoides y *moderada congestión sinusoidal. D) G4: AO a 100 mg/kg VO: *leve de congestión sinusoidal. Tinción H&E x 40A.

DISCUSION

El tratamiento de primera línea en tuberculosis está basado en el núcleo de isoniazida (I) + rifampicina (R), que en su aplicación ha reportado causar lesión hepática mixta, es decir, daño hepatocelular por I y colestasis por R, en un tiempo promedio de 28,5 días desde el inicio de la administración oral de los fármacos. Incluso, reportes a los 15 días, conllevaron a la interrupción del tratamiento con desenlace fatal⁽³⁶⁾ siendo esta evidencia coincidente con nuestros hallazgos experimentales, donde I + R a 50 mg/kg por 21 días demostraron inducir hepatotoxicidad in vivo a los cambios clínicos, bioquímicos e histopatológicos.

Durante el metabolismo de la isoniazida (I), se genera hidrazina por hidrólisis catalizada por amidasa de I y otro metabolito: la acetilhidracina, que es menos citotóxico que el anterior. El mecanismo molecular de la citotoxicidad inducida por hidrazina se atribuye al estrés oxidativo a partir de especies reactivas de oxígeno (ROS) y a la formación de proteínas carbonilo generadas antes de la aparición del daño al hepatocito; también al efecto inductor del CYP2E1⁽³⁷⁾ y a una significativa producción de H₂O₂ endógeno que provoca daños en la membrana lisosomal y que conduce a un colapso del potencial de membrana mitocondrial⁽³⁸⁾.

Se ha demostrado experimentalmente que la rifampicina (R) potencia la hepatotoxicidad de la isoniazida (I) debido a su actividad inductora con respecto a las enzimas de oxidación microsomal. Dicha combinación da lugar a una mayor actividad de transaminasas, fosfatasa alcalina, a una mayor tasa de inhibición de secreción biliar, de síntesis y excreción de ácidos biliares, bilirrubina y colesterol con la bilis; también a un aumento en el nivel de productos de peroxidación de lípidos de membrana⁽³⁹⁾. Actualmente, se ha descubierto que el cotratamiento de R+I provoca la acumulación endógena de una hepatotoxina: la protoporfirina IX⁽⁴⁰⁾.

La administración de extracto acuoso de AO a una dosis de 25 y 50 mg/kg, a comparación del control, mejoró los parámetros clínicos al generar una ganancia de peso, que es un indicador sensible del estado de salud general de los animales⁽³⁰⁾; asimismo, se podría atribuir este incremento a los componentes nutritivos del extracto. De manera contradictoria, el extracto acuoso de AO a 100 mg/kg, presenta una disminución de peso final en 3,41%, lo que se puede explicar por una mayor cantidad de fibras solubles presentes en el extracto acuoso como lo evidencia Zhu X *et al.*⁽¹⁵⁾ El grupo control presentó heces y orinas alteradas, debido a que la RIF inhibe por competencia a la bilirrubina, haciendo que esta última quede en sangre como bilirrubina indirecta sin poder culminar su metabolismo, afectando

el color de las heces por la ausencia de estercobilina. En tanto, las orinas también presentan esa coloración debido a que la RIF y la bilirrubina compiten por los receptores en el hepatocito, siendo asimilada la primera y quedando en sangre la segunda. Al encontrarse la RIF en el hígado, termina siendo metabolizada y regresando a la circulación, para luego ser filtrada por el riñón y, finalmente, terminando en la orina, dándole el color característico, como lo describe Gomez C⁽⁴⁾.

El extracto acuoso de *Asparagus officinalis* mejoró la función hepática al disminuir los niveles séricos de AST y ALT; siendo que una ALT > 3 veces del valor normal es más sensible al daño hepatocelular y cuya monitorización durante una terapia puede prevenir la aparición de hepatotoxicidad idiosincrásica al permitir la detección temprana de lesiones, y el cese de drogas⁽⁴¹⁾. En cuanto a la bilirrubina total, se encontró ligeramente aumentada en todos los grupos, siendo menor para el grupo G4. Como se sabe, la bilirrubina es un producto del catabolismo de la hemoglobina en el sistema reticuloendotelial, que se incrementa a predominio de bilirrubina directa cuando el hígado ha perdido al menos la mitad de su capacidad excretora⁽⁴²⁾.

Se observó, además, en G1 severa infiltración de células inflamatorias, marcada congestión alrededor de la vena centrolobulillar y severa dilatación de sinusoides hepáticos; sin embargo, estudios previos encontraron a la misma dosis de I + R un mayor grado de lesión con necrosis centrolobulillar grave, infiltración grasa y de linfocitos según Rao Ch, *et al.*⁽⁴³⁾; también moderada inflamación lobular y triaditis portal con necrosis en sacabocados según Pal R, *et al.*⁽²⁹⁾. Una explicación de estos hallazgos podría deberse a que en nuestro estudio utilizamos ratas Holtzman, a diferencia de los otros dos que fueron ratas Wistar, teniendo presente que la raza dentro de cada especie puede originar diferencias en los procesos de biotransformación, los cuales están controlados de modo genético, modificando la reacción de fase II⁽⁴⁴⁾.

El extracto acuoso de AO puede no tener todos los componentes presentes y/o en las mismas concentraciones como un extracto hidroalcohólico o metanólico, porque los constituyentes bioactivos se extraen mejor en disolventes de lípidos, por lo que están presentes en una cantidad mayor en el medio hidroalcohólico. En un análisis fitoquímico de estudios previos, se encontró la presencia de polisacáridos, flavonoides, saponinas⁽²¹⁾ y mayor cantidad de fibras solubles⁽¹⁵⁾. Estos componentes restablecen el sistema antioxidante, como lo demuestra Zhu X, *et al.*⁽¹⁵⁾ protegiendo contra la citotoxicidad de la células hepáticas "HepG2" frente al H₂O₂, etanol y tetracloruro de carbono⁽⁴⁵⁾.

Las limitaciones del estudio fueron la ausencia de un grupo control con silimarina para comprender en qué medida fue el grado de hepatoprotección; como así también, un análisis de composición química por cromatografía de gases para dilucidar la porcentajes respectivos de cada componente.

En conclusión, en condiciones experimentales el extracto acuoso del *Asparagus officinalis* tiene efecto

hepatoprotector ante el daño inducido por fármacos antituberculosos (I +R).

Agradecimientos

Dr. Jorge Arroyo por las facilidades para hacer uso de las instalaciones del Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina UNMSM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fuentes-Tafur IA. Enfoque sociopolítico para el control de la tuberculosis en el Perú. *rev Peru Med Exp salud Pública*. 2008; 26(3):370-9.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*. Geneva, World Health Organization, 2015.
- MINSA. *Boletín Epidemiológico 2013*. Lima. 2013; 6 (2).
- Gómez UE, Agudelo Y, Escobar E, Berrouet MC. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos. *Iatreia* 2008; 21(1):41-8.
- Rodríguez D, Ramírez J, Pacheco V, Salazar L, Casalino E, Lizarzaburu L, et al. Efectos adversos de consecuencia fatal por tratamiento con fármacos antituberculosos. *Rev Med Hered*. 2002; 13(4):148-52.
- De la Iglesia AI, Morbidoni HR. Mecanismos de acción y de resistencia a rifampicina e isoniácida en *Mycobacterium tuberculosis*: nueva información sobre viejos conocidos. *Rev. argent. microbiol*. 2006; 38(2):97-109.
- Cáceres FM. Factores de riesgo para abandono (no adherencia) del tratamiento antituberculoso. *MedUNAB* 2004; 7:172-80.
- Esteban C. Actitud y tratamiento en pacientes que presentan hepatotoxicidad por tuberculostáticos. *Act Med Per*. 2001; 18(2).
- Culqui D, et al. Factores asociados al abandono de tratamiento antituberculoso convencional en Perú *Arch Bronconeumol*. 2012; 48(5):150-5.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014–2023*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2014
- Organización Mundial de la Salud (OMS). *Pautas generales para metodologías de investigación en medicina tradicional*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2002
- Espárragos [Internet]. Lima: IPEH. URL disponible en: <http://www.ipeh.org/bpa.asp>
- Tang X, Hand Gao J, Inhibitory effects of juice from *Asparagus officinalis* L. on cyclophosphamide (CTX)-induced mutagenic activities in mice. *J Naijing Univ (Nat Sci)* 2001; 37:569–73.
- Shi JD, Chen ZM, Li KJ, Chen JD, Wu YZ and Tao ZL, The therapeutic effect of *Asparagus* and *Lentinus* juice on hyperlipidemia. *Acta Nutrimenta Sinica* 1998; 20:63–7.
- Zhu X, Zhang W, Zhao J, Wang J, Qu W. Hypolipidaemic and hepatoprotective effects of ethanolic and aqueous extracts from *Asparagus officinalis* L. by-products in mice fed a high-fat diet. *J Sci Food Agric* 2010; 90:1129–35.
- Sun T, Tang J and Powers JR, Antioxidant activity and quality of asparagus affected by microwave-circulated water combination and conventional sterilization. *Food Chem* 2007; 100:813–9.
- Vázquez-Castilla S, De la Puerta R, García MD, Fernández-Arche MA, Guillén-Berajano R, Bioactive Constituents from “Triguero” *Asparagus* Improve the Plasma Lipid Profile and Liver Antioxidant Status in Hypercholesterolemic Rats. *Int. J. Mol. Sci*. 2013; 14:21227-39.
- Shao Y, Chin CK, Ho CT, Ma W, Garrison SA, Huang MT. Anti-tumor activity of the crude saponins obtained from asparagus. *Cancer Lett* 1996; 104:31–6.
- Nwafor PA, Okwuasab FK. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of methanolic extract of *Asparagus pubescens* root in rodents. *J Ethnopharmacol* 2003; 84:125–9.
- Hannan JM, Marenah L, Ali L, Rokeya B, Flatt PR, Abdel-Wahab YH. Insulin secretory actions of extracts of *Asparagus racemosus* root in perfused pancreas, isolated islets and clonal pancreatic β -cells. *J Endocrinol* 2007; 192:159–68.
- Zhao J, Zhang W, Zhu X, Zhao D, Wang K, Wang R, Qu W. The aqueous extract of *Asparagus officinalis* L. by-product exerts hypoglycaemic activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric* 2011; 91:2095–9.
- Gautam M, Diwanay S, Galrola S, Shinde Y and Patwardhan B. Immuno-adjvant potential of *Asparagus racemosus* aqueous extract in experimental system. *J Ethnopharmacol* 2004; 91:251–5.
- Koo HN, Jeong HJ, Choi JY, Choi SD, Choi TJ, Cheon YS, et al. Inhibition of tumor necrosis factor- α -induced apoptosis by *Asparagus cochinchinensis* in Hep G2 cells. *J Ethnopharmacol* 2000; 73:137–43.
- Espárragos [Internet]. Lima: MINAG. URL disponible en: <http://www.minag.gob.pe/portal/sector-agrario/agricola/cultivos-de-importancia-nacional/esp%C3%A1rragos?start=2>
- Zhang SH, Wang ZY, Zhang CY, Sun CH. Extraction and adsorption of *Asparagus* flavonoids with macroporous resin. *J Henan Univ Technol (Nat Sci Edn)*2005; 26: 78–83.

26. Fang YL. Purification and monosaccharide composition of saponin from *Asparagus officinalis* L. *Chin J Biotechnol* 2005; 21: 446–50.
27. Huang XD, Zhao BT, Qian H, Sun CY. Study on extraction and purification of polysaccharides from stem and leaves of *Asparagus officinalis* L. *Jiangxi J Agric Sci* 2006; 18: 15–8.
28. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
29. Pal R, Rana S, Vaiphei K, Singh K. Isoniazid-rifampicin induced lipid changes in rats. *Clinica Chimica Acta* 2008; 389: 55–60.
30. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation. OECD Environmental Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 19. Paris, November 2000.
31. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Amer. J. Clin. Pathol.* 1957; 28: 56-63.
32. Arnao, I, Suárez S, Trabucco J, Cisneros R, Oré R, Valdivieso R., Oriondo, R. Efecto hepatoprotector de yacón (*Smallanthus sonchifolius*) en ratas tratadas con acetaminofén: biomarcadores hepáticos de estrés oxidativo. *An. Fac. med.* [online]. 2012; 73(3): 239-44
33. Ito T, Ono T, Sato A, Goto K, Miura T, Wakame K, Nishioka H, Maeda T. Toxicological assessment of enzyme-treated asparagus extract in rat acute and subchronic oral toxicity studies and genotoxicity tests. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014 Mar; 68(2): 240-9.
34. Davidson CS. Guidelines for detection of hepatotoxicity due to drugs and chemicals. USA: NIH publication, U.S. Department of Health and Education and Welfare NIH; 1979.
35. Murat Bilgin H, Atmaca M, Deniz Obay B, Ozekinci S, Taşdemir E, Ketani A. Protective effects of coumarin and coumarin derivatives against carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2011; 63(4): 325-30.
36. Nomi F, Hosaka K, Kurosawa T. [A clinical investigation of seven patients with pulmonary tuberculosis who developed mixed liver injury during oral anti-tuberculosis treatment]. [Article in Japanese] *Kekkaku.* 2013 Sep; 88(9): 647-51.
37. Jiang Y, Ren-xiu P, Jing Y, Rui K, Juan L. CYP2E1 mediated isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25(5): 699-704.
38. Tafazoli S, Mashregi M, O'Brien PJ. Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 May 15; 229(1): 94-101.
39. Shakun NP, Shman'ko VV. Synergistic effect of rifampicin on hepatotoxicity of isoniazid. *Antibiot Med Biotechnol* 1985; 30: 185-9.
40. Li F, et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med.* 2013 Apr; 19(4): 418–20.
41. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut.* 2009; 58: 1555–64.
42. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Cmaj.* 2005; 172: 367–79.
43. Rao Ch, Rawat AK, Singh A, Singh A y Verma N. Hepatoprotective potential of ethanolic extract of *Ziziphus oenopia* (L.) Mill roots against antitubercular drugs induced hepatotoxicity in experimental models. *Asian Pac J Trop Med.* 2012; 283 – 8.
44. Gutiérrez JB, Salsamendi AL. *Fundamentos de ciencia toxicológica*. Madrid: Díaz de Santos 2001; 100–1
45. Kim BY, Cui ZG, Lee SR, Kim SJ, Kang HK, Lee YK, Park DB. Effects of *Asparagus officinalis* extracts on liver cell toxicity and ethanol metabolism. *J Food Sci.* 2009; 74(7): H204-8.