



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA



**“Efecto de la Silimarina sobre el perfil hepático en perros
tratados con Itraconazol”**

TESIS

Presentada para optar el título profesional de:

MÉDICA VETERINARIA

Presentada por:

Bach. M.V. Victoria Yuliana León Ramírez

Bach. M.V. Raquel De Lourdes Pisfil Díaz

LAMBAYEQUE-PERÚ

2019

**“EFECTO DE LA SILIMARINA SOBRE EL PERFIL HEPÁTICO EN PERROS
TRATADOS CON ITRACONAZOL”**

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO VETERINARIO

PRESENTADA POR:

Bach. M.V. RAQUEL DE LOURDES PISFIL DÍAZ

Bach. M.V. VICTORIA JULIANA LEÓN RAMÍREZ


MSc. MV LUMBER ELI GONZALES ZAMORA

PRESIDENTE


MV FORTUNATO CRUZADO SECLÉN

SECRETARIO


MSc. MV MARGARITA TORRES MALCA

VOCAL


Dr. JOSE LUIS VÍLCHEZ MUÑOZ

ASESOR


MSc MV. MAGALY DE LOURDES DÍAZ GARCIA

CO-ASESOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres: Roberto y Milagros, porque son mi motivo de seguir adelante motivándome a cumplir mis metas; a mis hermanos: David, Josué, Ángela y Camila, por el apoyo incondicional; y a mi abuela Leocadia, por enseñarme a ser constante y perseverante. Todo eso permitió que esto se haga realidad.

PISFIL DÍAZ RAQUEL DE LOURDES

Está dedicada a las personas que más amo, a mis hijos: Fabiano Nicolás y Mauricio Valentino, que ellos me dan la fuerza para salir adelante; A mi madre: Marilú, por su constante apoyo y amor a sus hijos; A mis hermanos: Roxana, Rosa María, Jaqueline, Silvia, César y Shirley; A mis angelitos que desde el cielo me iluminan: mis hijos Mauricio y Rodrigo; A mi padre: César Augusto, A mi hermana Marisa, que la extraño mucho; Y a mi hermano Manuel.

VICTORIA JULIANA LEÓN RAMÍREZ

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Dios, por permitirnos poder culminar con este logro profesional. Agradecer a nuestro asesor Dr. Vílchez Muñoz José Luis y co- asesora M.Sc MV. Díaz García Magaly, por su apoyo y dedicación en la elaboración de esta tesis.

A todos los doctores de Medicina Veterinaria Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Agradecemos a nuestros padres, hermanos y familiares que han estado cuando los hemos necesitado, animándonos. El logro también es de ellos.

Por último, gracias a todas las personas que nos han animado en este largo camino soportando y comprendiendo con estoica paciencia la dedicación que requiere la realización de una tesis.

Muchas gracias a todos.

INDICE

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTO.....	iv
INDICE.....	v
INDICE DE CUADROS.....	vi
INDICE DE FIGURAS.....	vii
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1 INTRODUCCION.....	1
2 REVISION BIBLIOGRAFICA.....	2
2.1 ANTECEDENTES.....	2
2.2 BASES TEORICAS.....	7
2.2.1 MICOSIS.....	7
2.2.2 ITRACONAZOL.....	8
2.2.3 SILIMARINA.....	15
2.2.4 PRUEBAS DE LABORATORIOS PARA EVALUAR EL FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO.....	20
3 MATERIALES Y METODOS.....	22
3.1 UBICACIÓN Y DURACION EXPERIMENTAL.....	22
3.2 EQUIPO Y MATERIALES.....	22
3.2.1 BIOLOGICOS.....	22
3.2.2 MATERIALES.....	22
3.2.3 UTILES DE OFICINA Y SERVICIOS.....	22

3.3	METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	23
3.4	DATOS REGISTRADOS.....	27
3.5	DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANALISIS ESTADISTICO.....	27
4	RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	28
4.1	BILIRRUBINA.....	28
4.1.1	BILIRRUBINA TOTAL.....	28
4.1.2	BILIRRUBINA DIRECTA.....	29
4.1.3	BILIRRUBINA INDIRECTA.....	31
4.2	TRNSAMINASAS.....	34
4.2.1	TGO.....	34
4.2.2	TGP.....	35
5	CONCLUSIONES.....	38
6	RECOMENDACIONES.....-	39
7	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
8	ANEXOS.....	45

INDICE DE CUADROS

CUADRO N°01	Fármacos que necesita monitorización hepática.....	8
CUADRO N°02	Antifúngico sistémico para el tratamiento de las micosis superficiales en perros y gatos.....	9
CUADRO N°03	Esquema del análisis de varianza (ANAVA).....	24
CUADRO N°04	Comparación de los resultados de bilirrubina total en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.....	25
CUADRO N°05	Comparación de los resultados de bilirrubina directa en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.....	27
CUADRO N°06	Comparación de los resultados de bilirrubina indirecta en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.....	28
CUADRO N°07	Comparación de los resultados de TGO en perros tratados con itraconazol e itraconazol mas silimarina.....	30
CUADRO N°08	Comparación de los resultados de TGP en perros tratados con itraconazol e itraconazol mas silimarina.....	32

INDICE DE FIGURAS

Figura 01	Comparación de los resultados de bilirrubina total en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.....	26
Figura 02	Comparación de los resultados de bilirrubina directa en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.....	27
Figura 03	Comparación de los resultados de bilirrubina indirecta en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.....	29
Figura 04	Comparación de los resultados de TGO en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.....	31
Figura 05	Comparación de los resultados de TGP en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.....	32

RESUMEN

En las diferentes veterinarias ubicadas en el centro de Chiclayo, provincia Chiclayo, se evaluó el efecto de la silimarina en caninos, que estaban en tratamiento con itraconazol. Para el estudio se emplearon 22 perros con micosis distribuidos en dos grupos de 11 cada uno. A los 22 perros se les tomo una muestra sanguínea antes de empezar los tratamientos para evaluar el perfil hepático.

Se consideraron los siguientes tratamientos: T0:11 perros tratados con itraconazol (5mg/kg Pv./dia). T1:11 perros tratados con itraconazol (5mg/kg Pv./dia), más silimarina (7.5mg / kg Pv./12 hrs). Al termino de las 4 semanas que duro el experimento, se les tomo nuevamente una muestra sanguínea a cada perro para evaluar el perfil hepático pos-tratamiento.

Para el T0 no existieron estadísticamente valores significativos en la bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, ni en el TGO Y TGP ($P>0.05$), los valores arrojados fueron 0.92 mg/dl / 1.155mg/dl (bilirrubina total), 0.536 mg/dl / 0.673 mg/dl (bilirrubina directa), 0.382 mg/dl / 0.464 mg/dl (bilirrubina indirecta), 50.36 U.I/L / 52.91 U.I/L (TGO), 46.82 U.I/L / 51.64 U.I/L (TGP), antes y después del tratamiento respectivamente. En el T1, existieron valores significativos en la bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta ($p<0.05$), y no se encontró significancia en el TGO, TGP ($p>0.05$), , los valores arrojados fueron 1.073mg/dl / 0.745mg/dl (bilirrubina total), 0.573 mg/dl / 0.400 mg/dl (bilirrubina directa), 0.500 mg/dl / 0.345 mg/dl (bilirrubina indirecta), 66.73 U.I/L / 44.36 U.I/L (TGO), 56.45 U.I/L / 44.00 U.I/L (TGP), antes y después del tratamiento respectivamente.

ABSTRACT

In the different veterinarians located in the center of Chiclayo, Chiclayo province, department of Lambayeque, the effect of silymarin in canines, which were being treated with itraconazole, was evaluated. For the study, 22 dogs with fungal infections distributed in two groups of 11 each were used. The 22 dogs were taken a blood sample before beginning treatments to evaluate the liver profile.

The following treatments were considered: T0: 11 dogs treated with itraconazole (5mg / kg Pv./day). T1: 11 dogs treated with itraconazole (5mg / kg Pv./day), plus silymarin (7.5mg / kg Pv./12 hrs). At the end of the 4 weeks that the experiment lasted, a blood sample was taken again to each dog to evaluate the hepatic profile after treatment.

For the T0, there were no statistically significant values in total bilirubin, direct and indirect bilirubin, nor in the TGO and TGP ($P > 0.05$), the values were 0.92 mg / dl / 1155mg / dl (total bilirubin), 0.536 mg / dl / 0.673 mg / dl (direct bilirubin), 0.382 mg / dl / 0.464 mg / dl (indirect bilirubin), 50.36 IU / L / 52.91 IU / L (TGO), 46.82 IU / L / 51.64 IU / L (TGP), before and after the treatment respectively. In T1, there were significant values in total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin ($p < 0.05$), and no significance was found in the TGO, TGP ($p > 0.05$), the values were 1.073mg / dl / 0.745 mg / dl (total bilirubin), 0.573 mg / dl / 0.400 mg / dl (direct bilirubin), 0.500 mg / dl / 0.345 mg / dl (indirect bilirubin), 66.73 IU / L / 44.36 IU / L (TGO), 56.45 UI / L / 44.00 IU / L (TGP), before and after treatment respectively.

1. INTRODUCCION

Bajo la denominación de micosis se agrupan una serie de enfermedades muy variadas en cuanto a sus manifestaciones clínicas, que se encuentran producidas por hongos, tanto miceliares como unicelulares (levaduras), estando dentro del grupo de enfermedades de creciente importancia (1)

En la patología veterinaria, las enfermedades micóticas tiene gran importancia debido al carácter zoonótico, en animales de compañía es muy frecuente ver este tipo de casos, sin embargo el número de fármacos antifúngicos disponibles en la actualidad es muy inferior al de antibacterianos, con mucha mayor dificultad para su obtención, con mayores efectos secundarios, y con la posibilidad de aparición de resistencias de la misma forma que ha sucedido con los antibióticos en el tratamiento frente a las bacterias en su mayoría tiene efectos secundarios (1).

En las clínicas veterinarias del distrito de Chiclayo, es frecuente ver casos de micosis, siendo el fármaco antifungico de elección el Itraconazol, fármaco polifilico, que se metaboliza en el hígado, produciendo efectos secundarios en el paciente, ya que eleva las enzimas hepáticas produciendo hepatotoxicidad o hepatitis reversible.

Para contrarrestar estos efectos, se cuentan con productos que actúan como protectores hepáticos y regenerador de las células hepáticas como es la silimarina (*Silybum marianum*), componente natural, considerado como un poderoso antioxidante que neutraliza los radicales libres que tienen una alta probabilidad de dañar las células hepáticas que están expuestas a las toxinas.

Para evaluar la alteración de las enzimas hepáticas por el tratamiento de micosis, se utilizan análisis bioquímicos, pudiendo evaluar con sus resultados lesiones, infecciones o enfermedades que afectan al hígado, así mismos se podrá evaluar los efectos secundarios sobre el hígado de algunos medicamentos, por tal en este contexto, el objetivo de la presente investigación fue:

- Determinar los niveles del perfil hepático en caninos, antes y después del tratamiento, para considerar el efecto de la silimarina.

2. REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1 ANTECEDENTE:

Se evaluó en pacientes ambulatorios con micosis, el aspecto de seguridad a nivel hepático de los antimicóticos (fluconazol y terbinafina vía oral), realizando la monitorización y evaluación del perfil bioquímico hepático de los pacientes. El diseño fue descriptivo, longitudinal y prospectivo; seleccionando 24 pacientes, de los cuales 11 presentaron alteración en el perfil hepático, control final, durante el tratamiento con fluconazol o terbinafina, detectándose hepatotoxicidad grado 1, en 3 pacientes: 2 de ellos tomaban fluconazol y 1 terbinafina; el resto de pacientes no presentaron hepatotoxicidad. La prevalencia de hepatotoxicidad grado 1 fue 12,5% del total de 24 pacientes, y la alteración del perfil hepático, 45,8% del total, no hubo diferencia significativa ($p > 0,05$) entre el tratamiento con fluconazol o terbinafina vía oral, edad, género, en conclusión, la mayor influencia en la alteración del perfil hepático control final habría sido la sospecha de esteatosis hepática. De los 11 pacientes con alteración del perfil hepático, 7 tomaron fluconazol, se sospechó que éste tuvo causalidad condicional para 3 de los 7, y para los restantes 4 pacientes de tratamiento con terbinafina, que ésta tuvo causalidad posible para dos de los cuatro, como predominantes, por aplicación del Algoritmo de Decisión para la Evaluación de Causalidad de una RAM. incluido en los casos citados, estuvieron los 3 casos de hepatotoxicidad, y por aplicación del Algoritmo referido, se halló que fluconazol ha tenido causalidad improbable para un caso y para el otro, condicional; para el caso de terbinafina tuvo causalidad posible (2)

El estudio de prevalencia en este trabajo, tiene como finalidad determinar la prevalencia de alteraciones hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomycosis en pacientes entre 20-71 años, quienes acuden al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo 2015. En una muestra de 185 pacientes con onicomycosis, teniendo en cuenta la edad y sexo, se clasifica los tipos de onicomycosis según el diagnóstico, determinando los resultados que se obtienen de las pruebas de función hepáticas realizadas a los pacientes tratados con alguno de estos antifúngicos, los pacientes afectados en mayor proporción son los de edades entre 59-71 años, seguidos de 46-58 años. Siendo fluconazol el antifúngico que tras su uso presentó en los pacientes esta reacción adversa en mayor proporción con un 52 %, seguido de itraconazol con un 33 % y por último terbinafina

15 %. El grado de prevalencia de las alteraciones hepáticas en la población de estudio es de 31.35% en un periodo de tiempo Enero-Marzo 2015, por tal razón se recomienda el uso de terbinafina (250 mg) para tratar la onicomycosis, ya que fluconazol (150 mg) e itraconazol (100 mg) aunque son eficaces presentan un mayor porcentaje de alteraciones hepáticas, a diferencia con terbinafina (250 mg) de esta manera se disminuye la prevalencia de esta reacción adversa (3)

El Cardo mariano (Silimarina) se emplea como apoyo en el tratamiento de enfermedades hepáticas, sin embargo se desconoce su efecto a nivel histológico, por tal el objetivo del estudio fue observar si la Silimarina protege el hígado del daño provocado por el tetracloruro de carbono; se utilizaron 35 ratones machos adultos de la cepa NIH subdivididos en 5 lotes con 7 ratones: Lote 1, se le administró 0.3 ml de solución salina fisiológica vía intragástrica al día, durante 12 semanas. Lote 2, se le administró 0.3 ml de aceite vegetal vía intraperitoneal al día, durante 12 semanas. Lote 3, se le administró silimarina en solución salina fisiológica vía intragástrica a una dosis de 100 mg/kg /día/12 semanas. Lote 4, se le administró tetracloruro de carbono en solución de aceite vegetal vía intraperitoneal a una dosis de 0.3 ml de solución al 20% /kg/3 veces semana/12 semanas. Lote 5 o lote problema, se le administró tetracloruro de carbono en solución de aceite vegetal vía intraperitoneal a una dosis de 0.3 ml de solución al 20% /kg/3 veces semana /12 semanas, posteriormente, se le administró Silimarina en solución fisiológica vía intragástrica a una dosis de 100 mg/kg /día/12 semanas. En los cortes de hígado de los ratones del lote tratado con Silimarina, se observaron núcleos de los hepatocitos con cromatina puntiforme y algunos de ellos se mostraron binucleados, aumento de la celularidad, manteniendo la histología característica de un hígado sano. En los hígados de los ratones a los cuáles se les administró tetracloruro de carbono se perdió la estructura radial de los cordones hepáticos y el espacio portahepático, además se observó inflamación, hemorragia y lisis de los hepatocitos. A pesar del daño presente en el órgano, no hay fibrosis hepática. En el lote de ratones problema, tratados con tetracloruro de carbono y posteriormente con Silimarina, se presenta lisis en algunos de los hepatocitos sin que esto ocasione pérdida en la estructura radial normal de los cordones. Los núcleos de los hepatocitos presentan variaciones en el tamaño y gran parte de ellos presenta doble núcleo. Las zonas de tejido que se muestran dañadas son mínimas comparadas con las zonas que se encuentran en buen estado (4).

Los autores trataron nueve equinos que presentaban trastornos de índole hepático con 0,3g/100 Kg de peso de silimarina, principio activo del *Silybum marianum* (cardo mariano). Los equinos fueron evaluados en forma clínica y serológica mediante análisis bioquímicos que comprendieron enzima grama, bilirrubina total y directa, colesterol, uremia, proteinemia, albuminemia y pruebas de funcionalidad hepática con bromosulfoftaleína. La totalidad de los equinos tratados mostraron remisión de los síntomas clínicos, constatados mediante los mismos análisis y pruebas de funcionalidad (5).

El daño hepático causado por medicamentos, drogas de abuso o remedios medicamentosos (productos de herboristería, etc.) se está convirtiendo en un importante problema de salud pública que afecta a los pacientes, médicos, industria farmacéutica y agencias reguladoras. El daño hepático inducido por drogas es la causa más común de muerte por fallo hepático agudo y representa alrededor del 10% de casos de fallo hepático agudo a nivel mundial. La hepatotoxicidad por medicamentos es la principal reacción adversa implicada en el abandono del desarrollo de futuros medicamentos en la fase preclínica o clínica, denegación de registros por parte de las agencias reguladoras, y retirada del mercado o restricciones de uso después de ser registrado. La mayor parte de la información se obtiene de los datos referidos a las agencias reguladoras a través del sistema de notificación voluntaria (tarjeta amarilla) y por la información aparecida en las revistas médicas, pero esto probablemente es sólo la "punta del iceberg". El reconocimiento y diagnóstico de la hepatotoxicidad es a menudo difícil y largo en el tiempo, debido a la necesidad de excluir numerosas causas alternativas de daño hepático (6).

Silimarina y silibina inhiben la hepatotoxicidad inducida por paracetamol (acetaminofeno, causante de necrosis centrolobulillar hepática a altas dosis), amitriptilina, tetracloruro de carbono, etanol, eritromicina estolato, galactosamina, tioacetamida, microcistina (un heptapéptido producido por el alga verde-azulada *Microcystis aeruginosa*), radiaciones gamma, nortriptilina y terbutil hidroxiperóxido en hepatocitos de ratas *in vitro* (7). La silibina reduce el daño isquémico de células hepáticas no parenquimales y mejora la función pos – isquémica en hígados de cerdo. La toxicidad inducida por alcohol alil, y asociado a la peroxidación lipídica y depleción

de glutatión fue suprimida después del tratamiento de hepatocitos de ratas aislados con silimarina y silibina a concentraciones de 0,1 y 1,0 mmol/L respectivamente (7).

La silibina estimula la biosíntesis macromolecular *in vivo* e *in vitro*. La silibina aumenta la velocidad de síntesis de RNA ribosomal en un 20% en el hígado de ratas, hepatocitos cultivados y aislados de los núcleos hepáticos, vía activación de DNA dependiente de la RNA polimerasa I. La silibina une la subunidad regulatoria de DNA-dependiente de RNA polimeras I al sitio de unión del estrógeno, de tal modo actúa como esteroide efector natural, y así activa la enzima y aumenta la velocidad de la síntesis de RNA ribosomal. La silibina no tiene efecto sobre la transcripción de RNA polimerasa II o III. El aumento de la síntesis de RNA ribosomal en el hígado estimula la formación de ribosomas maduros, y por lo tanto la biosíntesis de proteínas. Además, un aumento en la síntesis de DNA fue observado en hígados de ratas hepatectomizadas tratadas con silibina (27 mg/Kg de peso corporal) (7).

La administración intraperitoneal o intragástrica de silimarina (15-800 mg/Kg de peso corporal) a perros, ratones y ratas previenen el daño hepático inducido por el tetracloruro de carbono. Este efecto de silimarina fue atribuido a la actividad antioxidante, una disminución en la activación metabólica del tetracloruro de carbono, y estabilización de las membranas de los hepatocitos. La administración intragástrica de silimarina (50 mg/Kg de peso corporal) mejoró el metabolismo y la distribución al tejido de aspirina en ratas con toxicidad hepática inducida por tetracloruro de carbono (7). La administración intraperitoneal de silimarina o silibina marcadamente inhibe el daño hepático inducido por paracetamol (acetaminofeno), toxinas de *Amanita phalloides* (ejemplo faloidina y α - amanitina), etanol, galactosamina, halotano, hidrocarburos aromáticos policíclicos, raros metales de tierra (ejemplo cerio, praseodimio y lantano) y talio en varios modelos de roedores (7).

La administración intravenosa de la sal de silibina como hemisuccinato de sodio (50 mg/kg de peso corporal) a perros junto con dosis subletales de *Amanita phalloides* (85 mg/kg de peso corporal) previno el aumento en la concentración de enzimas hepáticas en sangre y disminuyó los factores de coagulación. La ingesta de [^3H]dimetil palloidina en hepatocitos aislados de ratas fue inhibido por un 79% en células tratadas con éster de silibina 100 $\mu\text{g/mL}$ (7).

Sin embargo, la administración intravenosa de silibina (50 mg/Kg de peso corporal) a ratas inhibió el efecto protector del etanol sobre la hepatotoxicidad inducida por paracetamol. La combinación de etanol y silibina parece llevar a la inhibición del metabolismo del paracetamol por los microsomas. La administración intravenosa de la sal de silibina hemisuccinato de sodio (50 mg/kg de peso corporal) a ratones preinfectados con dosis subletales por un virus de la rana (frog virus 3 atenuado) mostró cambios histológicos en el núcleo de los hepatocitos, animales tratados con una dosis letal de virus atenuado frog mostró un aumento en los tiempos de supervivencia (7).

La administración intragástrica de silimarina (50 mg/kg de peso corporal) a ratas inhibió la acumulación de colágeno en la temprana y avanzada fibrosis biliar, secundaria a la completa oclusión del ducto biliar inducido por el amidotrizoato de sodio. La silimarina aumenta el estado redox del contenido total de glutatión en el hígado, intestino y estómago de ratas después de la administración intraperitoneal (200 mg/Kg de peso corporal) (7).

En un trasplante experimental, realizado en el hígado de cerdo, el cual fue sometido a isquemia inducida por frío, debido al almacenamiento del hígado a 4°C por 24 horas, seguido por reperfusión por 4 horas. La administración intravenosa de 500 mg de éster de silibina antes de remover el hígado, seguido de 400 mg/L durante el almacenamiento frío y 100 mg/Hr durante la reperfusión, redujeron el daño histológico de las células hepáticas (medido por la producción de bilis) y mejoró la función hepática durante la reperfusión por 24-66% (medido por la excreción de bilis) (7).

2.2 BASES TEORICAS

2.2.1 MICOSIS:

Las micosis superficiales constituyen una patología prevalente en Dermatología, producidas por dos grandes grupos de hongos: las levaduras y los dermatofitos (tiñas). Las primeras ocurren por una alteración de la microbiota que lleva a una proliferación del hongo y las segundas son infecciones exógenas en que el contagio está dado por transmisión de un animal u otra persona. A las tiñas se les denomina por el nombre del área anatómica afectada (8).

Son infecciones producidas por dermatofitos, levaduras y hongos miceliales no dermatofitos, (HMND). Los primeros son los agentes causales más frecuentes a nivel mundial, sin embargo la epidemiología puede variar en relación a la ubicación geográfica y el clima. El diagnóstico microbiológico es esencial para su tratamiento, ya que este varía en función del agente etiológico. Para la elección de la terapia debe realizarse una adecuada interpretación de los resultados de los exámenes micológicos, tener en cuenta las interacciones medicamentosas, así como los efectos adversos y contraindicaciones que pueda tener la droga. Actualmente se dispone de numerosos antifúngicos para tratar esta enfermedad, sin embargo su tratamiento sigue constituyendo un reto por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las distintas medicaciones disponibles (9).

Entre las principales micosis que afectan a los animales domésticos, particularmente a perros y gatos, están las dermatofitosis cutáneas, dermatitis, criptococosis y algunas infecciones sistémicas. Estas enfermedades son difíciles de prevenir, ya que los microorganismos que las ocasionan son imposibles de erradicar. Teniendo en cuenta además, que el número de fármacos disponibles es muy inferior al de antibacterianos, con mucha mayor dificultad para su obtención y con mayores efectos secundarios. De esta problemática surge la necesidad de obtener un medicamento para uso veterinario, que sea de fácil administración y que pueda asegurar una mayor biodisponibilidad y por tanto un mayor éxito en la terapia. Uno de esos fármacos tenemos la administración oral de Itraconazol al 2%, la cual es destinada para ser usada en perros y gatos (10).

El Itraconazol es un fármaco útil en el manejo de las dermatofitosis y el tratamiento tienen una eficacia clínica y micológica muy similar en ambas especies tanto perros como gatos. Los efectos del fármaco son leves a nivel bioquímico. En los gatos los signos adversos se relacionan directamente con la dosis administrada mientras que en los perros influyen tanto la dosis como la duración del tratamiento (11).

2.2.2 ITRACONAZOL

El Itraconazol es un compuesto muy lipofílico, que posee un amplio espectro de actividad, in vitro es fungistático y eficaz frente a dermatofitos, levaduras, mohos y hongos dimórficos y dimatiáceos (12), tienen una gran efectividad que puede emplearse como tratamiento de infecciones micóticas como blastomicosis e histoplasmosis; es efectivo contra otras infecciones micóticas de la piel que no responden a otros medicamentos y contra infecciones micóticas sistémicas (13).

Triazol de síntesis, introducido en la década del 90 con fines de ampliar el espectro antifúngico, aumentar la potencia respecto de otros azoles y reducir los efectos adversos a nivel digestivo, especialmente en terapias prolongadas. Estudios cinéticos en caninos y felinos como asimismo el incremento de usos clínicos, permiten suponer un rol futuro importante en veterinaria una vez superadas algunas limitaciones derivadas de presentaciones farmacéuticas (14). Este triazol es el más moderno, activo por vía oral, tiene un espectro de acción mayor que el de KTZ o el fluconazol, e incluye algunos hongos como *Aspergillus*. Es fungistático, pero eficaz en los pacientes inmunodeprimidos.

El Itraconazol no causa inhibición de la síntesis de hormonas esteroideas de hepatotoxicidad grave (15). Es más seguro que el ketoconazol pues éste puede producir anorexia, vómitos, hepatotoxicidad así como interferir en el metabolismo de las hormonas esteroideas. Está registrado para su uso en gatos infectados por *M.canis* administrándose en semanas alternas de acuerdo a su acumulación en el estrato córneo y el pelo de los animales tratados. Duración adecuada del tratamiento: se recomienda realizar un seguimiento clínico del paciente una vez al

mes durante el tratamiento y la administración de los antifúngicos una vez obtenidos dos resultados negativos o tres si son varios los gatos afectados. Cuando no es posible el seguimiento mensual del animal, se recomienda la administración de tratamientos sistémicos y tópicos combinados a lo largo de un mínimo de 10 semanas (16).

El itraconazol, en raras ocasiones se ha manifestado alopecia, hipertrigliceridemia, neutropenia y neuropatías; se ha asociado a una elevación de las enzimas hepáticas, hepatotoxicidad y hepatitis reversible (17); fue introducido en una presentación oral en cápsulas, con baja biodisponibilidad que sólo permitía lograr concentraciones plasmáticas de equilibrio a los 14 días de administración. Para mejorar su absorción, altamente dependiente de un pH ácido en el estómago, las cápsulas deben ser ingeridas después de las comidas y en ausencia de antiácidos o inhibidores de producción de ácido como omeprazol o ranitida. Su absorción es limitada en pacientes con cirrosis hepática debido a su condición de ayuno, algunos pacientes no pueden ingerir adecuadamente los medicamentos orales o presentan intolerancia digestiva hacia ellos (18).

Para mejorar la absorción oral o endovenosa se ha combinado la molécula de itraconazol con un anillo de ciclodextrina, un polímero de glucosa substituido con una estructura circular que mejora su solubilidad (compuesto altamente lipofílico), lo que permite su aplicación endovenosa o aumentar su absorción y mejorar su biodisponibilidad oral. El compuesto itraconazol presenta una farmacocinética no lineal pero dosis dependiente. Posee un metabolito activo (hidroxi-itraconazol) de similar actividad que el compuesto madre, que logra concentraciones algo superiores en plasma. A pesar de que este compuesto logra muy bajas concentraciones en el LCR por su alto grado de unión a proteínas, se acumula lentamente en diferentes tejidos, habiendo sido utilizado con éxito en el tratamiento de algunas infecciones fúngicas del SNC (18).

El suministro oral es bien tolerado, las moléculas de ciclodextrina no son absorbidas y son metabolizados por bacterias intestinales en la glucosa, la que posteriormente se absorbe, sin embargo, la sobrecarga de carbohidratos puede favorecer molestias gastrointestinales como náuseas, diarrea leve, vómitos o dolor abdominal. La frecuencia de interrupciones de tratamientos por efectos

gastrointestinales severos oscila entre 3 y 8% siendo superior a lo observado con fluconazol oral. La molécula de hidroxipropil- β -ciclodextrina al ser aplicada por vía endovenosa se elimina por filtración glomerular y se acumula en casos de insuficiencia renal. Itraconazol presenta interacciones significativas con varios medicamentos comunes. Esta interacción es independiente de la formulación del fármaco y depende de la interacción específica con isoenzimas del complejo citocromo P-450 en el hígado. Las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen con el uso concurrente de fenitoína, ranitidina o rifampicina reduciendo su efecto (18)

CUADRO N° 01: Fármacos que necesita monitorización hepática.

Fármaco	Monitorización recomendada	Actitud a adoptar
Amiodarona	TFH basal y cada 6 meses	Si TFH > 3N reducir dosis o suspender
Carbamazepina	TFH basal y periódicamente	
Felbamato	TFH basal y cada 1-2 semanas mientras dure el tratamiento	Suspender si TFH alterado
Fenofibrato	TFH periódicos	Si TFH > 3N suspender
Isoniazida	TFH basal y periódicos durante el tratamiento periodicidad mensual o inferior	Si TFH > 3-5N o síntomas de hepatitis suspender
Isotretinoína	TFH basal y cada 1-2 semanas	
Itraconazol	TFH en pacientes con alteraciones hepáticas y en tratamientos que duren más de 1 mes	Si TFH > 3N reducir dosis o suspender
Ketoconazol	TFH basal y periódicos durante el tratamiento (periodicidad mensual o inferior)	Suspender si alteraciones mínimas persisten, empeoran o síntomas
Leflunomida	ALT basal y mensual durante los primeros 6 meses. Luego cada 1,5-2 meses	Si ATL > 2N y <3N reducir dosis. Si ATL > 3N suspender y dar colestiramina
Metotrexato	TFH y albúmina sérica basal y cada 1-2 meses. Biopsia hepática en pacientes seleccionados	Si TFH > N persistentes y/o disminuye la albúmina sérica deber estudiarse en daño hepático
Nefazodona	TFH basal y cada 3-6 meses	Si AST o ATL > 3N suspender
Nevirapina	TFH basal. Control intensivo las primeras 18 semanas de tratamiento y luego frecuente	Si AST o ATL > 2N intensificar monitorización. Si AST o ATL > 5N suspender
Niacina	AST y ALT basal cada 6-12 semanas el primer año y luego cada 6 meses	Si TFH > 3N o síntomas suspender
AINE	TFH basal y periódicamente (no establecido) ALT es el indicador más sensible	Suspender si persisten o empeoran TFH anómalos
Pioglitazona Rosiglitazona	ALT basal y cada 2 meses el primer año, luego cada 6 meses	Si TFH > 3N o ictericia suspender
Pirazinamida	TFH basal y periódicamente (no establecido)	Suspender si signos de hepatotoxicidad
Rifampicina	TFH basal y cada 2-4 semanas (especialmente si el paciente tiene una alteración hepática)	Suspender si signos de hepatotoxicidad
Estatinas	TFH basal y a las 12 semanas del inicio o del aumento de dosis. Controles casa 6 meses	Si AST o ALT <3N reducir dosis o suspender tratamiento
Valproato	TFH basal y a intervalos frecuentes, especialmente los primeros 6 meses	
Voriconazol	TFH basal y periódicamente	Suspender si signos o síntomas de hepatotoxicidad

CUADRO N° 02: Antifúngico sistémico para el tratamiento de las micosis superficiales en perros y gatos.

Antifúngicos*	Grupo de antifúngicos	Dosis y posología	Instrucciones de uso	Efectos secundarios
Itraconazol	Imidazol	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg/kg cada 24h 	<ul style="list-style-type: none"> • Está registrado para su uso en gatos pero no en perros • Debido a su elevada ípofilia, se ha demostrado que es efectivo su uso en semanas alternas (semana sí semana no) 	<ul style="list-style-type: none"> • Presenta una menor toxicidad y raramente se observan efectos adversos. • No debe administrarse a perras ni gatas gestantes (aunque los efectos teratogénicos se hayan demostrado únicamente en ratones y a dosis muy elevadas)
Ketoconazol	Imidazol	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg/kg cada 12h 	<ul style="list-style-type: none"> • En algunos países europeos está registrado su uso en perros pero no en gatos. • Se obtiene una mejor absorción si se administra junto con la comida 	<ul style="list-style-type: none"> • Es teratogénico y no debe administrarse a perras o gatas gestantes • En ocasiones se han observado anorexia, vómitos y diarreas • Tiene un efecto hepatotóxico: con elevación de las transaminasas séricas • Interviene en el metabolismo de otros compuestos y de las hormonas esteroideas
Griseofulvina	Polieno	<ul style="list-style-type: none"> • 25 mg/kg cada 12h (fórmula micronizada) • 5 mg/kg cada 12h (fórmula ultramicronizada) 	<ul style="list-style-type: none"> • En muchos países europeos ya no se utiliza y ya no está registrada para su uso en perros ni en gatos • Debe administrarse junto con una comida alta en grasas (facilitan su absorción) 	<ul style="list-style-type: none"> • Es muy teratogénico y no debe suministrarse a perras o gatas preñadas • En ocasiones se han observado alteraciones gastrointestinales • Se ha descrito mielosupresión en gatos infectados por FIV
Terbinafina	Alilamina	<ul style="list-style-type: none"> • 20-40 mg/kg cada 24h 	<ul style="list-style-type: none"> • Se utiliza para el tratamiento de las dermatofitosis (sobre todo onicomiosis) en humanos pero no está registrado para su uso en perros ni gatos 	<ul style="list-style-type: none"> • No se han descrito efectos teratogénicos en roedores y por tanto su uso no está contraindicado en mujeres embarazadas • Se han observado vómitos en gatos en algunas ocasiones

➤ FARMACOCINÉTICA:

El Itraconazol se administra por vía oral e intravenosa, debido a su poca solubilidad en medios acuosos el Itraconazol parenteral se prepara formando un complejo con ciclodextrinas, unos oligosacáridos cíclicos que son polares en su superficie exterior y lipófilos en su interior; después de su administración oral, la biodisponibilidad del Itraconazol es de un 40-55% si se administra con el estómago vacío aumentando hasta el 90-100% cuando se ingiere con alimentos o con un refresco de cola. Sin embargo, cuando se administra en solución oral en ayunas, la biodisponibilidad es del 72%, reduciéndose hasta el 55% cuando se ingiere con alimentos. Por tal, las dosis de Itraconazol en cápsulas o solución oral no son intercambiables: la solución oral se debe administrar en ayunas mientras se recomienda que las cápsulas sean ingeridas con los alimentos. Esto se debe a que el Itraconazol requiere para su absorción un medio ácido, de manera que el fármaco es susceptible de interacciones por parte de medicaciones que modifican el pH del tracto digestivo (19).

Luego de su absorción, el Itraconazol se distribuye ampliamente pero sólo en los tejidos lipófilos. Los medios acuosos del organismo muestran unas concentraciones del fármaco prácticamente inapreciables. El Itraconazol se excreta en la leche materna. El Itraconazol se acumula en el estrato córnea aumentando sus concentraciones cuando se administran dosis repetidas. Se pueden detectar dosis terapéuticas de Itraconazol en las uñas hasta 6-8 meses después de un tratamiento terapéutico. El Itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado habiéndose detectado hasta 30 metabolitos. El principal producto de metabolización el hidroxiiitraconazol muestra también actividad fungicida. El metabolismo del Itraconazol es saturable, lo que indica que con los tratamientos repetidos puede producirse la acumulación del fármaco nativo. Después de una dosis única, la semi-vida de eliminación es de unas 21 horas, aumentando hasta las 64 horas después de un tratamiento de 15 días. Las concentraciones de equilibrio después de un tratamiento repetido se alcanzan en 15 días cuando el fármaco se administra por vía oral y en 3-4 días. (19)

Entre el 3 y el 18% de las dosis se eliminan en las heces sin alterar, siendo mínima la eliminación del fármaco nativo en la orina. Por contra, hasta el

40% de una dosis se excreta en la orina en forma de metabolitos inactivos. Las concentraciones plasmáticas de itraconazol no son afectadas en la insuficiencia renal ligera o moderada, si bien los pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} \leq 19 \text{ ml/min}$) muestran una reducción del aclaramiento renal de la ciclodextrina empleada en la formulación intravenosa. Por este motivo, no se recomienda la administración de la formulación intravenosa en los pacientes con insuficiencia renal grave. Se desconoce cómo es afectada la farmacocinética del itraconazol en la insuficiencia hepática (19).

El Itraconazol se administra solo vía oral en forma de cápsulas blandas. Es insoluble en agua pero se disuelve bien en medio ácido y se absorbe en forma casi completa en el intestino a favor de la presencia de alimentos. Estos hechos se han establecido en caninos y felinos (14).

La concentración sérica de Itraconazol está influida por varios parámetros, incluyendo la presencia de alimentos y acidez gástrica. El Itraconazol se metaboliza principalmente por el sistema de isoenzimas CYP 3 A 4 y genera más de 30 metabolitos. El principal de ellos es el hidroxiiitraconazol. Aproximadamente el 54% de droga metabolizada se excreta en la materia fecal y el 34% en la orina (12).

En la sangre se une a proteínas plasmáticas en proporciones elevadas, cercanas al 100%. Su vida media plasmática supera las 10 horas y alcanza altos volúmenes de distribución (V_d) que explica las importantes concentraciones que alcanza en piel y regiones ungueales gracias a su queratofilia. Tanto la piel, folículos pilosos y zonas ungueales, funcionan como un compartimiento aparte desde donde no se vuelve a redistribuir el Itraconazol pues su eliminación depende de la regeneración de estos tejidos. Itraconazol es metabolizado en hígado y origina un derivado hidroxilado activo y más de 25 metabolitos inactivos que se eliminan, principalmente, por bilis. Otra fracción se excreta por el riñón. Solo 1% corresponde a Itraconazol activo (14).

➤ **MECANISMO DE ACCION:**

Como otros imidazoles antifúngicos, el Itraconazol ejerce su efecto alterando la membrana celular del hongo. El Itraconazol inhibe la síntesis del ergosterol interaccionando con la 14- α -desmetilasa, una enzima del citocromo P450 que es necesaria para la conversión del lanosterol a ergosterol. Al ser este un componente esencial de la membrana del microorganismo, su déficit produce un aumento de la permeabilidad de esta con la subsiguiente pérdida del contenido celular. El mecanismo de acción del Itraconazol es, por tanto, diferente del de la amfotericina B que se fija al ergosterol una vez que ha sido sintetizado (19).

El Itraconazol inhibe a la 14- α -desmetilasa, una enzima del citocromo P en la membrana del hongo. La 14- α -desmetilasa es necesaria para la conversión del lanosterol en ergosterol, que es el principal componente estructural de la membrana celular del hongo. En consecuencia, la acumulación de 14- α -desmetilasa conduce a la alteración de la permeabilidad de la membrana y de las actividades enzimáticas en la misma, y a la detención del crecimiento del microorganismo (12).

2.2.3 SILIMARINA

La Silimarina es una mezcla de flavolignan extraídos de la planta *Silybum marianum*, conocido vulgarmente como cardo mariano, y en inglés milk thistle; por lo tanto el cardo Mariano es una planta medicinal, ampliamente utilizada en Europa en la medicina tradicional, su principio activo, la Silibina ha sido usada en el tratamiento de enfermedades hepáticas (20).

La sibilina es el principal componente de la silimarina constituyendo el 70-80%, siendo responsable de la actividad biológica, Conocida desde hace siglos por sus propiedades hepatoprotectoras, la silibina ha sido objeto de numerosos estudios clínicos en humanos y animales (21).

La *Silybum marianum* (milk thistle o silimarina) es la planta más estudiada para el tratamiento de la enfermedad hepática, especialmente en aquéllas causadas por el estrés oxidativo (hepatotoxicidad por medicamentos). Los principales

efectos de la silimarina son la estabilización de membrana del hepatocito, efecto antioxidante, regenerador celular, efecto antiinflamatorio y antifibrótico. Estas propiedades han sido evaluadas en ensayos clínicos y experimentales. De acuerdo con estudios abiertos, la administración prolongada de silimarina incrementó significativamente la sobrevida de los pacientes con cirrosis. Existe poca evidencia sobre el uso del ácido alfa-lipoico (ácido tióctico) y de selenio en el tratamiento de la enfermedad hepática (22).

El cardo mariano (*Silybum marianum*) es una planta medicinal que pertenece a la familia Asteraceae, también conocido como cardo de Santa María, cardo santo, el cardo de la señora, cardo María o verdadero cardo. Se ha utilizado en la Medicina europea desde hace más de 2000 años desde los tiempos de Dioscórides y Plinio el Viejo para tratar los problemas del hígado y el tracto biliar. Con múltiples ensayos realizados, es quizás una de las mejores plantas documentadas disponibles para tratar varios tipos de intoxicación del hígado. El cardo mariano tiene gran variedad de flavonoides como la apigenina, quercetina y taxifolina. Sus propiedades medicinales se encuentran en las paredes de los frutos maduros (aquenios), y se atribuyen a la silimarina, que es una mezcla de compuestos denominados flavonolignanos. Estos compuestos son considerados altamente lipofílicos y relativamente estables (23).

La silimarina ha sido utilizada para el tratamiento de trastornos hepáticos, la hepatitis viral crónica y aguda, y los fallos hepáticos inducidos por toxinas de *Amantia phalloides* desde su descubrimiento en 1960. Aparte de la naturaleza hepatoprotectora, que se debe principalmente a sus propiedades antioxidantes y regeneradoras de tejidos, la silimarina se puede utilizar para los trastornos de la vesícula biliar, ictericia, enfermedades de la piel que implican una disfunción hepática, protección de las células normales durante quimioterapia, tratar la hipercolesterolemia, las náuseas del embarazo, aumentar la secreción en la lactancia, neuroprotector contra muchas enfermedades neurológicas como la isquemia cerebral. Es útil en el daño hepático por tóxicos; tratamiento de apoyo en inflamación crónica de enfermedades hepáticas y cirrosis hepática. En el año 2010 fue incluida por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en la lista de

sustancias y preparados vegetales para su uso como medicamentos tradicionales a base de plantas medicinales (23).

Esta planta por su efecto hepatoprotector principalmente. El hígado es un órgano importante que tiene un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis, es responsable de múltiples funciones metabólicas y procesos fisiológicos tales como la producción de bilis, la generación de energía, el almacenamiento de vitaminas, y el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas, y lípidos. Muchas personas han sido afectadas con algún tipo de lesión hepática (23).

➤ **PRINCIPALES CONSTITUYENTES QUÍMICOS**

Los principales constituyentes químicos presentes en son: Flavonolignanos: Sitos exclusivamente en el tegumento del fruto; (1,5-3,0%), conocidos colectivamente como silimarina. Los mayores constituyentes del complejo silimarina son los cuatro isómeros silimarina e isosilibina (una mezcla 1:1 de diastereoisómeros), silicristina y silidianina. Otros flavonolignanos identificados incluyen 2,3-dihidrosilibina, 2,3-dihidrosilicristina, silihermina, neosiliherminas, silimonina y silandrina (3-deoxiderivados). Las más altas concentraciones se encuentran en las especies cultivadas en los países subtropicales (7).

Flavonoides: La mayoría se encuentra en las hojas; quercetina, taxifolina (un 2,3-dihidroflavonol y que puede mirar como el precursor flavonol de los compuestos silimarina, es otro marcador mayor para *Silybum marianum*, apigenina, luteolina, dehidro-kempferol B. (7).

➤ **MECANISMO DE ACCIÓN:**

La silimarina es un potente antioxidante que neutraliza los radicales libres que pueden dañar las células hepáticas expuestas a toxinas. La silimarina es al menos diez veces más potente como antioxidante que la vitamina E. La silimarina aumenta la concentración de glutatión en el hígado en más de un 35% en sujetos sanos y en más de un 50% en ratas. El glutatión es responsable de desintoxicar una amplia variedad de hormonas, fármacos y productos

químicos. Los altos niveles de glutatión en el hígado incrementan su capacidad para la desintoxicación. La silimarina también aumenta el nivel de la importante enzima superóxido dismutasa, antioxidante en cultivos celulares (7).

La silimarina aumenta la síntesis de proteínas en el hígado a través de la estimulación de la polimerasa I y la transcripción del RNAr, lo que resulta en un aumento en la producción de nuevas células hepáticas para reemplazar las dañadas por hepatotoxinas. Adicionalmente, la silimarina inhibe la síntesis de leucotrienos (mediadores de la inflamación) que puede resultar en la psoriasis, entre otras patologías (7).

➤ **FARMACOCINÉTICA:**

La farmacocinética de la silimarina después de la administración de 200 mg del fármaco ha sido estudiada en 16 voluntarios sanos (8 hombres y 8 mujeres). Se observaron pequeñas diferencias en los diferentes parámetros farmacocinéticos siendo algo menores en las mujeres: tiempo para llegar a la máxima concentración plasmática: $T_{max} = 2.14 \pm 0.26$ y 2.6 ± 0.12 horas en varones y mujeres respectivamente; concentraciones plasmáticas máximas C_{max} : 2.79 ± 0.35 mg/ml y 1.86 ± 0.12 mg/ml; área bajo la curva (AUC): 12.82 ± 0.77 mg * h/ml y 11.27 ± 1.01 mg * h/m; semi-vida de absorción: 1.19 ± 0.2 h y $.54 \pm 0.1$; volume de distribución: 26.74 ± 3.6 L y 39.74 ± 2.7 L; aclaramiento: 15.66 ± 0.89 L/h y 17.87 ± 1.66 L/h (7).

El metabolismo de la silimarina es hepático. En un estudio sobre la excreción urinaria tras la administración oral de silimarina a voluntarios sanos, se encontró en la orina total, recogida en 24 horas, alrededor del 3% al 7% de la silibina administrada. Investigando la excreción urinaria y biliar de silibina, silicristina y silidianina tras la administración de una dosis única de 140 mg de silimarina (correspondientes a 60 mg de silibina) en pacientes con colecistectomía, se observó una excreción urinaria de silibina insignificante (5%). La silicristina se excretó en un 1% y silidianina no se pudo determinar ni en bilis ni en orina. Tras 24 horas silibina y silicristina fueron

principalmente excretadas en bilis, como glucurónidos y sulfatos, en porcentajes de 20 a 40% y 4 a 10% respectivamente (21).

A través de estudios en animales se ha demostrado que los flavolignan silibina, silidianina y silicristina se unen a proteínas plasmáticas, especialmente con la albúmina. El dihemisuccinato de silibina no es atacado por enterasas plasmáticas, siendo completamente hidrolizado por las enterasas hepáticas en alrededor de 30 minutos. La distribución y concentración de silibina en los distintos tejidos pudo ser estudiada a través de radioisótopos en ratas. Luego de 8 horas de una administración intraperitoneal se encontró la sustancia en un 51% en hígado, 0,3% en bazo, 2,1% en sangre y 0,1% en cerebro. Similar distribución fue observada con otras vías de administración. El 80% de la silibina encontrada en el hígado estaba sin conjugar, mientras que el 20% restante lo estaba en forma de glucurónido o sulfato (24).

La silimarina, un flavonolignan de la planta de 'cardo mariano' (*Silybum marianum*) se usa casi exclusivamente para la hepatoprotección. El uso de silimarina puede reemplazar las formulaciones politerbal y evitará los principales problemas de estandarización, control de calidad y contaminación con metales pesados o toxinas bacterianas. La silimarina consta de cuatro isómeros de flavonolignan: silibina, isosilibina, silidianina y siliquistina. Entre ellas, la silibina es la más activa y utilizada. La silimarina se absorbe por vía oral y se excreta principalmente a través de la bilis como sulfatos y conjugados. La silimarina ofrece una buena protección en varios modelos tóxicos de enfermedades hepáticas experimentales en animales de laboratorio. Actúa por mecanismos antioxidantes, anti-lipídicos, peroxidativos, antifibróticos, antiinflamatorios, estabilizadores de membrana, inmunomoduladores y regeneradores hepáticos. La silimarina tiene aplicaciones clínicas en enfermedades hepáticas alcohólicas, cirrosis hepática, envenenamiento por hongos *Amanita*, hepatitis viral, enfermedades hepáticas tóxicas e inducidas por fármacos y en pacientes diabéticos. Aunque la silimarina no tiene propiedades antivirales contra el virus de la hepatitis, promueve la síntesis de proteínas, ayuda a regenerar el tejido hepático, controla la inflamación, mejora la glucuronidación y protege contra el

agotamiento del glutatión. La silimarina puede demostrar ser un fármaco útil para la hepatoprotección en enfermedades hepatobiliares y en la hepatotoxicidad debida a fármacos. El uso no tradicional de la silimarina puede ser un gran avance como un nuevo enfoque para proteger otros órganos además del hígado. Dado que tiene un buen perfil de seguridad, una mejor tolerabilidad para el paciente y un fármaco eficaz a un precio asequible, en el futuro próximo, nuevos derivados o nuevas combinaciones de este fármaco pueden resultar útiles (24).

2.2.4 PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVALUAR EL FUNCIONAMIENTO HEPATICO

El hígado es un órgano extraordinariamente complejo con un abanico muy amplio de tareas dentro de nuestro organismo: síntesis y destrucción de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, excreción de productos de desecho a través de la bilis, modulación de la respuesta inmunitaria... Las “pruebas de función hepática” consisten en la medición en sangre de la concentración de bilirrubina y de la actividad de ciertas enzimas presentes en el hígado (denominadas GOT, GPT, FA y GGT). La elevación de sus valores normales nos indica que existe una lesión del hígado (aunque también pueden alterarse en procesos no hepáticos). Dicha alteración ocurre, en la mayoría de los pacientes, en una de las siguientes formas, cuyas causas explicaremos a continuación: hiperbilirrubinemia (con o sin elevación de transaminasas y/o de enzimas de colestasis), patrón de citolisis o patrón de colestasis (25).

Los análisis de la función hepática miden los niveles de determinadas enzimas y proteínas en la sangre. Los niveles superiores o inferiores a los niveles normales pueden indicar problemas con el hígado. Algunos análisis de la función hepática frecuentes son los siguientes:

- **Alanina transaminasa (ALT).** La ALT es una enzima que se encuentra en el hígado y ayuda al cuerpo a metabolizar proteínas. Cuando el hígado está dañado, se libera ALT en el torrente sanguíneo y aumentan sus niveles (26).
- **Aspartato transaminasa (AST).** La AST es una enzima que ayuda a metabolizar la alanina, un aminoácido. Al igual que la ALT, la AST,

normalmente, está presente en la sangre en niveles bajos. Un aumento en los niveles de AST puede indicar daño o enfermedad del hígado o daño muscular (26).

- **Fosfatasa alcalina (ALP).** La ALP es una enzima del hígado, las vías biliares y los huesos. Si los niveles de ALP son más altos de lo normal, puede haber alguna enfermedad o daño en el hígado, como una vía biliar obstruida, o ciertas enfermedades óseas (26).
- **La fosfatasa alcalina** es una enzima producida en el hígado y en los huesos. Puede medirse con análisis de sangre. Un nivel alto de esta enzima señala la existencia de un problema en los conductos biliares del hígado (26).
- **Bilirrubina.** La bilirrubina es una sustancia producida durante la descomposición de los glóbulos rojos. La bilirrubina pasa a través del hígado y se expulsa en las heces. Los niveles de bilirrubina (ictericia) elevados pueden indicar alguna enfermedad o daño en el hígado, o la presencia de ciertos tipos de anemia. Es de color amarilla y se produce cuando el organismo descompone los glóbulos rojos. El hígado recoge esta sustancia y luego la expulsa del cuerpo con las heces. Cuando hay algo que no funciona bien en el hígado o en los conductos biliares, la bilirrubina puede acumularse en el cuerpo. Esto produce ictericia (coloración amarillenta en la piel y en el blanco de los ojos). La bilirrubina se puede medir de dos maneras: bilirrubina total y bilirrubina directa. Un nivel alto de bilirrubina total significa que el hígado no está descomponiendo bien la bilirrubina. Un alto nivel de bilirrubina directa señala la existencia de una obstrucción en los conductos biliares (26).

III. MATERIALES Y METODOS

3.1 UBICACIÓN Y DURACION EXPERIMENTAL.

La investigación se realizó en el centro de Chiclayo, distrito de Chiclayo departamento de Lambayeque, la duración de la fase experimental fue de enero - mayo 2019.

3.2 EQUIPOS Y MATERIALES

3.2.1 BIOLÓGICOS

- Se utilizó 22 caninos con micosis, de los cuales se obtuvo el suero sanguíneo.

3.2.2 MATERIALES

- Guantes
- Algodón
- Alcohol
- Aguja n°21
- Tubo con anticoagulante
- Pastillas de itraconazol
- Pastillas de silimarina

3.2.3 ÚTILES DE OFICINA Y SERVICIOS

- Papel bond
- Lapiceros
- Registros
- Fotocopias
- Impresiones
- Internet

3.3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL.

A. TÉCNICA

Se necesitó dos grupos conformado de 11 perros cada grupo, positivos a micosis. Al primer grupo se le administró itraconazol de 5 a 10mg/kg cada 24 hrs por dos días consecutivos a la semana por 4 semanas y al segundo grupo se le dio el mismo tratamiento de itraconazol de 5 a 10mg/kg más silimarina de 10mg/kg cada 12 hrs.

La toma de muestra se hizo mediante venopunción en la cefálica, antes y después del tratamiento, la extracción se realizó con la debida asepsia utilizando alcohol 90°, aguja n°21, recolectando en tubos sin anticoagulante.

La muestra recolectada se colocó en un termo para su transporte al LABORATORIO A y C, donde se procesó, para la obtención del perfil hepático: bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, TGO y TGP.

B. SIGNIFICACION CLINICA:

B.1 LAS TRANSAMINASAS TGO Y TGP

Son enzimas ampliamente difundidas en el organismo con elevada concentración en corazón, hígado, músculo esquelético, riñón y eritrocitos. La actividad sérica en condiciones normales es baja o nula. Un daño o enfermedad en cualquiera de estos tejidos conduce a un aumento en los niveles séricos. Así, luego de un infarto de miocardio se produce en suero un marcado aumento de la actividad de TGO (abundante en músculo cardíaco). En hepatitis virales y otras formas de enfermedad hepática que involucren necrosis tisular, predominará la actividad sérica de TGP (abundante en tejido hepático). Una elevada actividad de transaminasas puede detectarse también en traumas accidentales o quirúrgicos y en distrofias musculares o miositis (27).

B.1.1 FUNDAMENTOS DEL METODO:

La TGO cataliza la siguiente reacción: TGO l-aspartato + α -cetoglutarato glutamato + oxalacetato La TGP cataliza la siguiente reacción: TGP l-alanina + α -cetoglutarato glutamato + piruvato El piruvato formado (el oxalacetato es inestable y se transforma en piruvato), reacciona con la 2,4-dinitrofenilhidracina produciéndose,

en medio alcalino, un compuesto coloreado que se mide a 505 nm. REATIVOS PROVISTOS - Transaminasas 200 TGO provee: A. Reactivo A: solución con 100 mM de l-aspartato y 2 mM de α -cetoglutarato en buffer fosfatos 100 mM, pH 7,4. - Transaminasas 200 TGP provee: A. Reactivo A: solución con 200 mM de dl-alanina y 2 mM de α -cetoglutarato en buffer fosfatos 100 mM, pH 7,4. Además, ambos equipos proveen: B. Reactivo B: solución conteniendo 1 mmol de 2,4-dinitrofenilhidracina (2,4-DNFH) en ácido clorhídrico 1 mol/l. C. Reactivo C: solución de hidróxido de sodio 4 mol/l. S. Standard: solución de piruvato de sodio 2 mmol/l. Para efectuar la curva de calibración (27).

B.1.2 INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivo A (TGO o TGP): listo para usar. Reactivo B: listo para usar. Reactivo C diluido (0,40 mol/l); preparación: - Trasvasar el contenido del frasco a un matraz del litro. - Lavar el frasco con un pequeño volumen de agua destilada y pasar el líquido de lavado al matraz. Repetir esta operación 3-4 veces. - Diluir con agua destilada hasta el aforo. Tapar y mezclar bien por inversión. - Envasar en un frasco de plástico de buen cierre (no utilizar frasco de vidrio). Standard: listo para usar en la curva de GPT. Diluir 1:2 con Reactivo A para la curva de GOT (27).

B.1.3 CONDICIONES DE REACCION:

- Longitud de onda: 505 nm en espectrofotómetro, Hg 546 o en fotocolorímetro con filtro verde (500-550 nm).
- Temperatura de reacción: 37°C.
- Tiempo de reacción: 40 minutos.
- Volumen de muestra: 100 μ l.
- Volumen final de reacción: 6,1 ml

Alternativamente pueden disminuirse los volúmenes de Muestra y Reactivos a la mitad (27).

B.1.4 PROCEDIMIENTO

En dos tubos marcados B (Blanco) y D (Desconocido), colocar:
B D Reactivo A (GOT o GPT) 0,5 ml 0,5 ml Colocar en baño de agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ unos minutos. Suero - 100 ul Agua destilada 100 ul
- Mezclar por agitación suave e incubar exactamente 30 minutos y agregar: Reactivo B 0,5 ml 0,5 ml Mezclar. Dejar 10 minutos a 37°C . Luego agregar: Reactivo C diluido 5 ml 5 ml Mezclar por inversión y retirar del baño. Después de 2 minutos leer la absorbancia en fotocolorímetro con filtro verde (500-550 nm); en espectrofotómetro a 505 nm o Hg 546, llevando el aparato a cero D.O. con agua destilada (27).

B.2 BILIRRUBINA

B.2.1 SIGNIFICACION CLINICA

La bilirrubina, compuesto de degradación de la hemoglobina, es captada por el hígado para su conjugación y excreción en la bilis. Las alteraciones hepatocelulares u obstrucciones biliares pueden provocar hiperbilirrubinemias. La eritroblastosis fetal o anemia hemolítica del recién nacido es una patología provocada por incompatibilidad materno-fetal en la que se produce una destrucción excesiva de glóbulos rojos. Esto resulta en un severo aumento de la bilirrubina sérica con el consecuente riesgo de difusión del pigmento al sistema nervioso central, por lo que la determinación de la bilirrubina en estos niños recién nacidos resulta sumamente importante (28).

B.2.2 FUNDAMENTOS DEL METODO

La bilirrubina reacciona específicamente con el ácido sulfanílico diazotado produciendo un pigmento color rojo-violáceo (azobilirrubina) que se mide fotocolorimétricamente a 530 nm. Si bien la bilirrubina conjugada (directa) reacciona directamente con el diazorreactivo, la bilirrubina no conjugada (indirecta) requiere la presencia de un desarrollador acuoso (Reactivo A) que posibilite su reacción. De forma tal que, para que reaccione la bilirrubina total

(conjugada y no conjugada) presente en la muestra, debe agregarse benzoato de cafeína al medio de reacción (28).

B.2.3 REACTIVOS PROVISTOS A.

Reactivo A: solución acuosa de benzoato de cafeína 0,13mol/l, tamponada y estabilizada. B. Reactivo B: solución de ácido sulfanílico 29 mmol/l y ácido clorhídrico 0,17 mol/l. C. Reactivo C: solución de nitrito de sodio 0,07 mol/l. REACTIVOS NO PROVISTOS - Agua destilada. - Bilirrubina Standard de Wiener lab. para efectuar la calibración periódica del equipo (28).

B.2.4 INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivo A: listo para usar. Reactivo B: listo para usar. Diazorreactivo: de acuerdo al volumen de trabajo, mezclar 1 parte de Reactivo C con 21 partes de Reactivo B. Rotular y fechar. PRECAUCIONES Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro". Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos. Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente. Reactivo B: H315 + H320: Provoca irritación cutánea y ocular. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. P262: Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa (28).

B.2.5 CONDICIONES DE REACCION:

Longitud de onda: 530 nm en espectrofotómetro o 520- 550 nm en fotocolorímetro con filtro verde. - Temperatura de reacción: temperatura ambiente - Tiempo de reacción: 5 minutos - Volumen de muestra: 200 ul - Volumen final de reacción: 2,9 ml. (28).

B.2.6 PROCEDIMIENTO

➤ **TECNICA PARA SUERO** En tres tubos marcados B (Blanco), D (Directa) y T (Total) colocar: B D T Muestra (suero) 200 ul 200 ul 200 ul Agua destilada 2,5 ml 2,5 ml - Reactivo A - - 2,5 ml

Reactivo B 200 ul - - Diazorreactivo - 200 ul 200 ul Mezclar de inmediato cada tubo por inversión. Luego de 5 minutos, leer en espectrofotómetro a 530 nm o en fotocolorímetro con filtro verde (520-550 nm), llevando el aparato a cero con agua destilada. Las lecturas pueden efectuarse entre 4 y 15 minutos, excepto para la bilirrubina directa que debe leerse a los 5 minutos exactos. Si se lee antes, habrá subvaloración de los resultados por reacción incompleta. Si se lee después, habrá sobrevaloración porque comienza a reaccionar la bilirrubina libre. Sueros ictericos: debe emplearse la técnica descrita pero con menores cantidades de muestra, de acuerdo a la severidad de la ictericia. De tal forma, en caso de ictericia moderada se usarán 50 ul de suero mientras que frente a una ictericia intensa se requieren sólo 20 ul. Multiplicar los resultados obtenidos por 3,79 y 9,38 respectivamente (28).

3.4 DATOS REGISTRADOS.

Durante la fase experimental se controlaron los siguientes datos, los mismos que permitirían luego su análisis e interpretación:

1. Bilirrubina total (mg/dl).
2. Bilirrubina Indirecta (mg/dl).
3. Bilirrubina directa (mg/dl).
4. Bilirrubina (mg/dl).
5. TGO (mg/dl).
6. TGP (mg/dl).

3.5 DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANALISIS ESTADÍSTICO.

En el presente estudio se empleó la Prueba de T, usando el software estadístico SPSS²⁵, cada tratamiento estuvo constituido por 11 sueros sanguíneos.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIONES.

4.1 BILIRRUBINA

4.1.1 BILIRRUBINA TOTAL

En cuanto a la bilirrubina total, observamos (cuadro n° 03) en los perros con problemas fúngicos tratados solo con Itraconazol, la bilirrubina total aumenta de valores después del tratamiento, aunque no hay significancia ($p>0.05$); sin embargo a los perros con problemas fúngicos que se les trato con itraconazol mas silimarina, se observó que los valores de después del tratamiento disminuyeron (1.07 mg/dl a 0.74 mg/dl); encontrando diferencia significativa ($p<0.05$).

Cuadro n° 03: Comparación de los resultados de bilirrubina total en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.

DESCRIPCION MEDIDAS		ITRACONAZOL MAS SILIMARINA	
ANTES	MEDIA (mg/dl)	0.92 mg/dl a	1.07 mg/dl a
	DESV STAND.	(±0.312)	(±0.519)
DESPUES	MEDIA (mg/dl)	1.15 mg/dl* a	0.74 mg/dl b
	DESV STAND.	(±0.246)	(±0.192)

Fuentes cuadro anexo n° 01, 02 Y 03

* Significancia al 99.96%

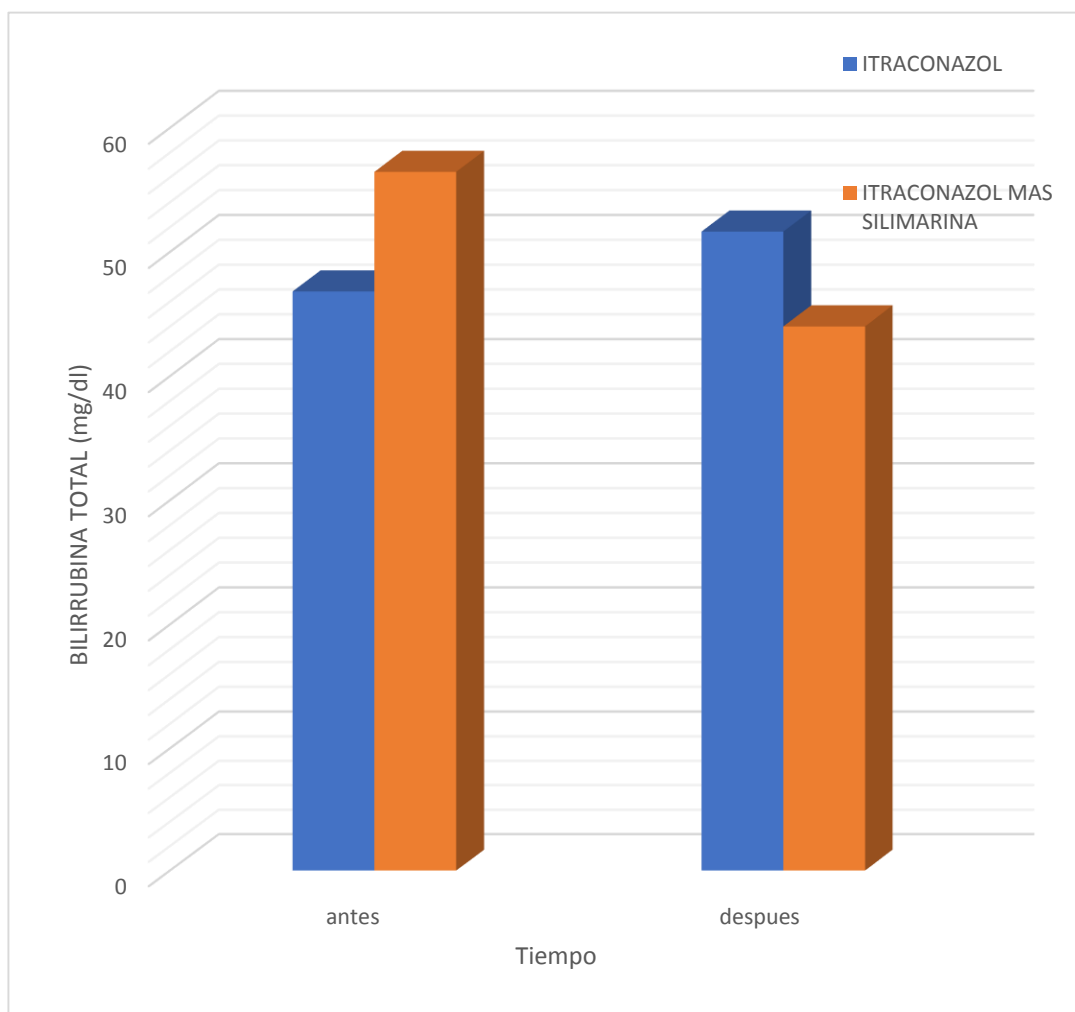


Figura 01: Comparación de los resultados de bilirrubina total en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.

4.1.2 BILIRRUBINA DIRECTA

En cuanto a la bilirrubina directa, observamos (cuadro n° 04) en los perros con problemas fúngicos tratados solo con itraconazol la bilirrubina directa aumenta de valores después del tratamiento, aunque no hay significancia ($p > 0.05$); sin embargo a los perros con problemas fúngicos que se les trato con itraconazol mas silimarina, se observó que los valores de después del tratamiento disminuyeron (0.572 mg/dl a 0.400 mg/dl); se encontró estadísticamente diferencia significativa ($p < 0.05$).

Cuadro n° 04: Comparación de los resultados de bilirrubina directa en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.

DESCRIPCION	MEDIDAS	ITRACONAZOL	ITRACONAZOL MAS SILIMARINA
ANTES	MEDIA (mg/dl)	0.536 mg/dl a	0.572 mg/dl a
	DESV STAND.	(±0.2203)	(±0.361)
DESPUES	MEDIA (mg/dl)	0.672 mg/dl *a	0.400 mg/dl b
	DESV STAND.	(±0.179.)	(±0.134)

Fuentes cuadro anexo n° 04, 05 y 06

* Significancia al 99.94%

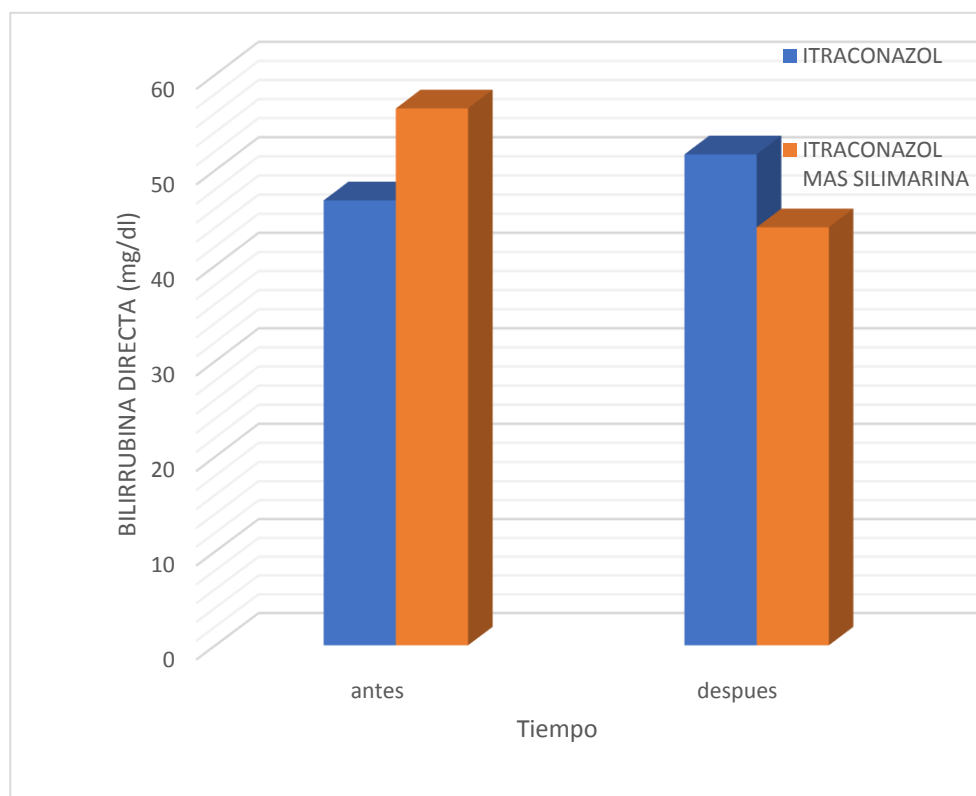


Figura 02: Comparación de los resultados de bilirrubina directa en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.

4.1.3 BILIRRUBINA INDIRECTA

En cuanto a la bilirrubina directa, observamos (cuadro n° 05) en los perros con problemas fúngicos tratados solo con itraconazol la bilirrubina directa aumenta de valores después del tratamiento, aunque no hay significancia ($p>0.05$); sin embargo a los perros con problemas fúngicos que se les trato con itraconazol mas silimarina, se observó que los valores de después del tratamiento disminuyeron (0.5 mg/dl a 0.345 mg/dl); se encontró estadísticamente diferencia significativa ($p<0.05$).

Cuadro n° 05: Comparación de los resultados de bilirrubina indirecta en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.

DESCRIPCION	MEDIDAS	ITRACONAZOL MAS SILIMARINA	
		ITRACONAZOL	MAS SILIMARINA
ANTES	MEDIA (mg/dl)	0.382 mg/dl a	0.5 mg/dl a
	DESV STAND.	(±0.1601)	(±0.209)
DESPUES	MEDIA (mg/dl)	0.464 mg/dl *a	0.345 mg/dl b
	DESV STAND.	(±0.121)	(±0.0820)

Fuentes cuadro anexo n° 07, 08 y 09

*Significancia al 98.58%

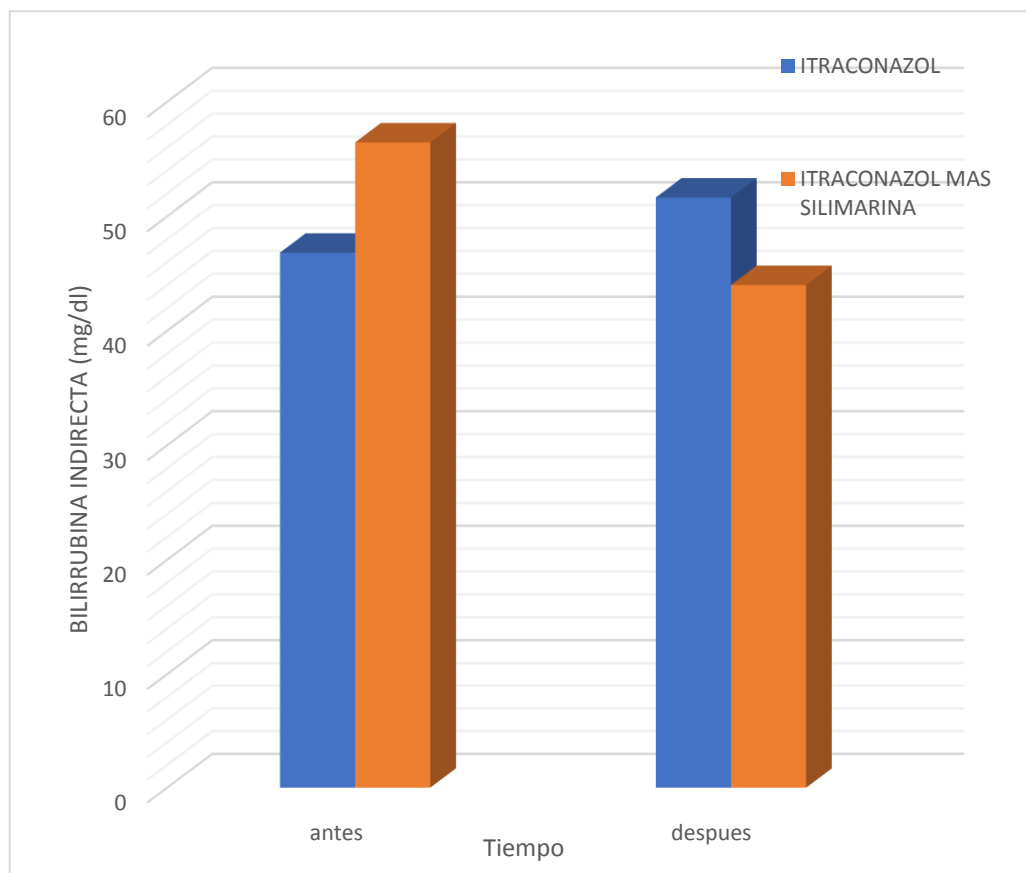


Figura 03: Comparación de los resultados de bilirrubina indirecta en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.

La bilirrubina, compuesto de degradación de la hemoglobina, es captada por el hígado para su conjugación y excreción en la bilis. Las alteraciones hepatocelulares u obstrucciones biliares pueden provocar hiperbilirrubinemias (29).

Si bien es cierto el Itraconazol es un fármaco útil en el manejo de las dermatofitosis y el tratamiento tienen una eficacia clínica y micológica muy similar en ambas especies tanto perros como gatos. Los efectos del fármaco son leves a nivel bioquímico. En los gatos los signos adversos se relacionan directamente con la dosis administrada mientras que en los perros influyen tanto la dosis como la duración del tratamiento (11).

Como observamos en la figura nº 01, 02, 03, al tratar con itraconazol los valores de bilirrubina total, directa e indirecta aumenta, esto es debido a que el Itraconazol se ha asociado a una elevación de las enzimas hepáticas, hepatotoxicidad y hepatitis reversible (17); sin embargo cuando tratamos con itraconazol más silimarina disminuyen los niveles de bilirrubina total, directa e indirecta esto es debido a que la silimarina su principales efectos es la estabilización de membrana del hepatocito, efecto antioxidante, regenerador celular, efecto antiinflamatorio y antifibrótico. Estas propiedades han sido evaluadas en ensayos clínicos y experimentales.

La *Silybum marianum* es la planta más estudiada para el tratamiento de la enfermedad hepática, especialmente en aquéllas causadas por el estrés oxidativo (hepatotoxicidad por medicamentos). Los principales efectos de la silimarina son la estabilización de membrana del hepatocito, efecto antioxidante, regenerador celular, efecto antiinflamatorio y antifibrótico. Estas propiedades han sido evaluadas en ensayos clínicos y experimentales. De acuerdo con estudios abiertos, la administración prolongada de silimarina incrementó significativamente la sobrevida de los pacientes con cirrosis. Existe poca evidencia sobre el uso del ácido alfa-lipoico (ácido tióctico) y de selenio en el tratamiento de la enfermedad hepática (22).

La silimarina aumenta la síntesis de proteínas en el hígado a través de la estimulación de la polimerasa I y la transcripción del RNAr, lo que resulta en un aumento en la producción de nuevas células hepáticas para reemplazar las dañadas por hepatotoxinas. Adicionalmente, la silimarina inhibe la síntesis de leucotrienos (mediadores de la inflamación) que puede resultar en la psoriasis, entre otras patologías (25).

Los efectos de la silimarina son similares a lo encontrado en el estudios donde trataron nueve equinos que presentaban trastornos de índole hepático con 0,3g1100 Kg de peso de silimarina, principio activo del *Silybum marianuum* (cardo mariano). Los equinos fueron evaluados en forma clínica y serológica mediante análisis bioquímicos que comprendieron enzima grama, bilirrubina total y directa, colesterol, uremia, proteinemia, albuminemia y pruebas de funcionalidad hepática con bromosulfoftaleína. La totalidad de los equinos tratados mostraron remisión de los síntomas clínicos, constatados mediante los mismos análisis y pruebas de funcionalidad.

4.2 TRANSAMINASAS

4.2.1 TGO

En cuanto al TGO observamos (cuadro n° 06) en los perros con problemas fúngicos tratados solo con itraconazol la TGO aumenta de valores después del tratamiento, aunque no hay significancia ($p>0.05$); sin embargo a los perros con problemas fúngicos que se les trato con itraconazol mas silimarina, se observó que los valores de TGO después del tratamiento disminuyeron (66.73 U.I/L a 44.36 U.I/L), sin embargo no se encontró diferencia significativa ($p>0.05$).

Cuadro n° 06: Comparación de los resultados de TGO en perros tratados con itraconazol e itraconazol mas silimarina.

DESCRIPCION	MEDIDAS	ITRACONAZOL MAS SILIMARINA	
		ITRACONAZOL	
ANTES	MEDIA (U.I/L)	50.36 U.I/L a	66.73 U.I/L a
	DESV STAND.	(±15.474)	(±46.159)
DESPUES	MEDIA (U.I/L)	52.91 U.I/L a	44.36 U.I/L a
	DESV STAND.	(±13.546)	(±8.801)

Fuentes cuadro anexo n° 10, 11 y 12

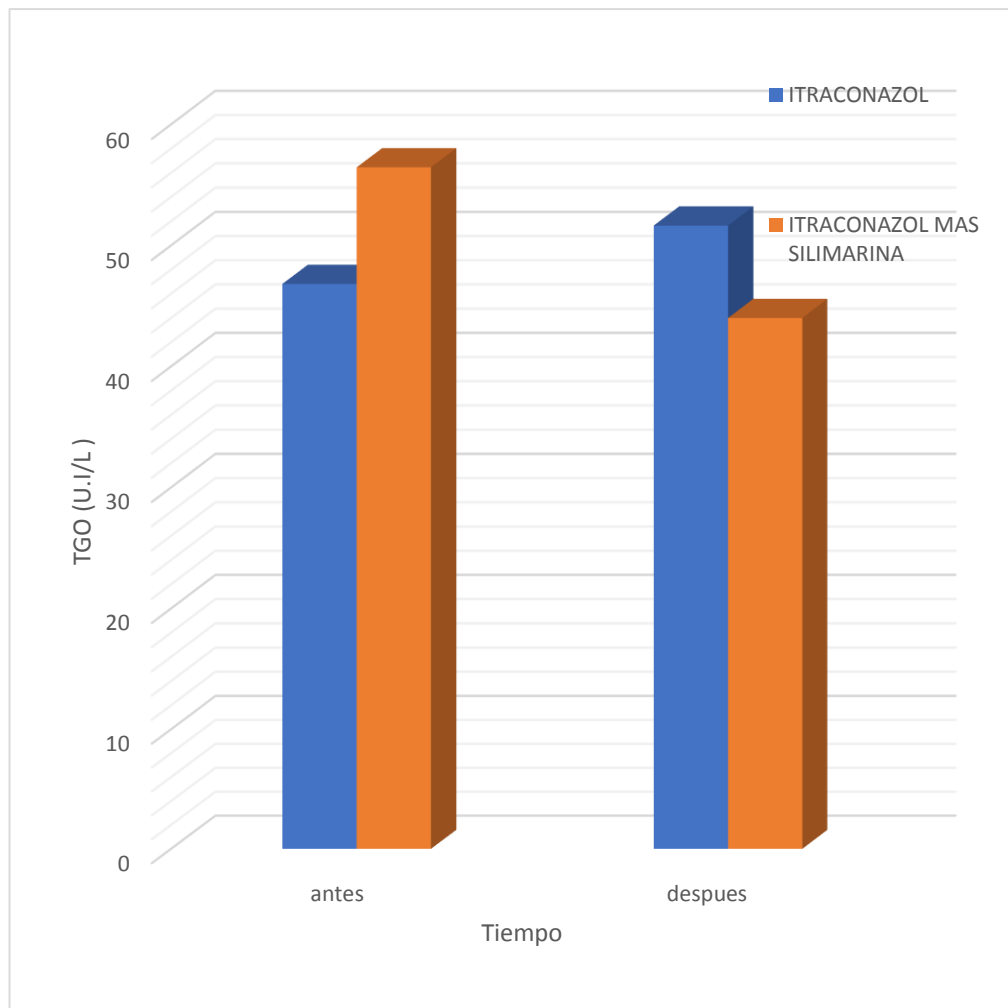


Figura 04: Comparación de los resultados de TGO en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.

4.2.2 TGP

En cuanto al TGP observamos (cuadro n° 07) en los perros con problemas fúngicos tratados solo con itraconazol la TGP aumenta de valores después del tratamiento, aunque no hay significancia ($p > 0.05$); sin embargo a los perros con problemas fúngicos que se les trato con itraconazol mas silimarina, se observó que los valores de TGP después del tratamiento disminuyeron (56.45 U.I/L a 44.00 U.I/L), sin embargo no se encontró diferencia significativa ($p > 0.05$).

Cuadro n° 07: Comparación de los resultados de TGP en perros tratados con itraconazol e itraconazol mas silimarina.

DESCRIPCION	MEDIDAS	ITRACONAZOL	ITRACONAZOL MAS SILIMARINA
ANTES	MEDIA (U.I/L)	46.82 U.I/L a	56.45 U.I/L a
	DESV STAND.	(±9.020)	(±41.613)
DESPUES	MEDIA (U.I/L)	51.64 U.I/L a	44.00 U.I/L a
	DESV STAND.	(±14.417)	(±9.121)

Fuentes cuadro anexo n° 13, 14 y 15

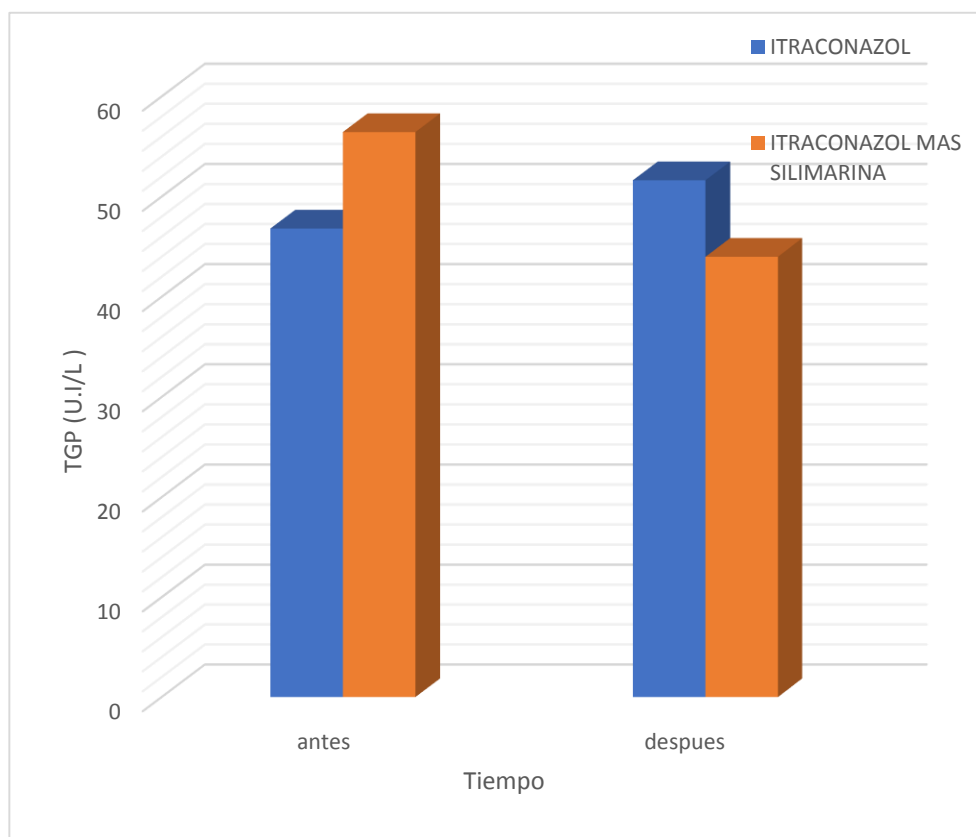


Figura 05: Comparación de los resultados de TGP en perros, antes y después de ser tratados con itraconazol e itraconazol más silimarina.

La enfermedad hepática es la causa más importante del aumento de la actividad de TGP y una causa común de aumento de la actividad de TGO.

Como observamos en la figura nº 04, 05, al tratar con itraconazol los valores del TGO Y TGP aumenta sin embargo no se encuentra diferencia significativa con el tratamiento de itraconazol y silimarina, esto es debido a que el itraconazol no causa inhibición de la síntesis de hormonas esteroideas de hepatotoxicidad grave (15).

Sin embargo cuando tratamos con itraconazol más silimarina disminuyen los niveles de TGO Y TGP, debido a que la silimarina su principales efectos es la estabilización de membrana del hepatocito, efecto antioxidante, regenerador celular, efecto antiinflamatorio y antifibrótico. Estas propiedades han sido evaluadas en ensayos clínicos y experimentales, administración prolongada de silimarina incrementó su efecto significativamente. Existe poca evidencia sobre el uso del ácido alfa-lipoico (ácido tióctico) y de selenio en el tratamiento de la enfermedad hepática (22).

Además la silimarina ha sido utilizada para el tratamiento de trastornos hepáticos, la hepatitis viral crónica y aguda, y los fallos hepáticos inducidos por toxinas de *Amantia phalloides* desde su descubrimiento en 1960. Aparte de la naturaleza hepatoprotectora, que se debe principalmente a sus propiedades antioxidantes y regeneradoras de tejidos, la silimarina se puede utilizar para los trastornos de la vesícula biliar, ictericia, enfermedades de la piel que implican una disfunción hepática, protección de las células normales durante quimioterapia, tratar la hipercolesterolemia, las náuseas del embarazo, aumentar la secreción en la lactancia, neuroprotector contra muchas enfermedades neurológicas como la isquemia cerebral. Es útil en el daño hepático por tóxicos; tratamiento de apoyo en inflamación crónica de enfermedades hepáticas y cirrosis hepática (23).

La silimarina aumenta la síntesis de proteínas en el hígado a través de la estimulación de la polimerasa I y la transcripción del RNAr, lo que resulta en un aumento en la producción de nuevas células hepáticas para reemplazar las dañadas por hepatotoxinas. Adicionalmente, la silimarina inhibe la síntesis de leucotrienos (mediadores de la inflamación) que puede resultar en la psoriasis, entre otras patologías (25).

V. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos concluir que:

- Después del tratamiento de itraconazol aumenta los niveles de bilirrubina total (0.92 mg/dl a 1.155mg/dl) no encontrándose diferencia significativa ($p>0.05$).
- Después del tratamiento de itraconazol aumenta los niveles de bilirrubina directa (0.536 mg/dl a 0.673 mg/dl) no encontrándose diferencia significativa ($p>0.05$).
- Después del tratamiento de itraconazol aumenta los niveles de bilirrubina indirecta (0.382 mg/dl a 0.464 mg/dl) no encontrándose diferencia significativa ($p>0.05$).
- Después del tratamiento con itraconazol mas silimarina disminuye los niveles de bilirrubina total, directa e indirecta (1.073mg/dl a 0.745mg/dl; 0.573 mg/dl a 0.400 mg/dl; 0.500 mg/dl a 0.345 mg/dl respectivamente) encontrándose diferencia significativa ($p<0.05$).
- Después del tratamiento de itraconazol aumenta los niveles de TGO Y TGP (50.36 U.I/L a 52.91 U.I/L; 46.82 U.I/L a 51.64 U.I/L respectivamente) no encontrándose diferencia significativa ($p>0.05$).
- Después del tratamiento con itraconazol mas silimarina disminuye los niveles de TGO Y TGP (66.73 U.I/L a 44.36 U.I/L; 56.45 U.I/L a 44.00 U.I/L respectivamente) no encontrándose diferencia significativa ($p>0.05$).

VI. RECOMENDACIONES

- Administrar por más tiempo el tratamiento de silimarina, para ver el efecto más marcado de su acción.
- Se podría aumentar la dosis de silimarina, para ver si potencia su efecto.
- Comparar el efecto de la silimarina con otros fármacos antifúngicos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFIA

1. García M. y Blanco J. Principales enfermedades fúngicas que afectan a los animales domésticos. Rev Iberoam Micol 2000; 17: 2-7. Disponible en:
<http://www.reviberoammicol.com/2000-17/S02S07.pdf>
2. Linmaylla M. y Delgado G. Perfil bioquímico y hepático en pacientes ambulatorios de consultorios externos de dermatología del Hospital Militar Central con tratamiento antimicótico oral, de setiembre 2017 a marzo 2008. Tesis para optar al Título Profesional de Especialista en Farmacia Clínica. Lima – Perú 2012. Disponible en:
<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/2595>
3. Ortiz H., Reyes S. y Sandoval, M. Prevalencia de alteraciones en pruebas hepáticas causadas por fluconazol (150 mg), itraconazol (100 mg) o terbinafina (250 mg) para onicomicosis en pacientes entre 20-71 años, que asisten al Hospital “Francisco Gómez Urcuyo”, durante los meses Enero-Marzo del 2015. Tesis para optar el grado de Química Farmacéutica, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, 2016. Disponible en:
<http://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/3796>
4. Hernández M. Estudio del efecto histopatológico del tratamiento de silimarina en ratones con cirrosis inducida con tetracloruro de carbono. Tesis para optar el grado de Químico Bacteriólogo Parasitólogo, Instituto Politécnico Nacional, ENCB, 2013, pp 41. Disponible en
<http://tesis.ipn.mx/handle/123456789/25350>
5. Audisio S., Audisio S.A., María A., Toso R., Toribio M., Merlassino J., Frances O., Verna E. Tratamiento de Hepatopatías Equinas con Silimarina. Rev, Académica y Científica. Argentina, 1999; 1(1). Disponible en:
<https://cerac.unlpam.edu.ar/index.php/veterinaria/article/view/2032>
6. Tejada, F. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev. Clin Med Fam. España, 2010. 3(3):177- 191
7. Who. Monographs On Select Medicinal Plants – Volumen II”, Geneva, 2002: 300-316

8. Gubelin W., De la Parra R., Giesen L. Micosis superficiales Superficia l mycoses; Rev. Med. Clin. Condes - 2011; 22(6) 804-812] Disponible en:
https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2011/6%20nov/11_Micosis_superficiales-14.pdf
9. Madeo M., Mujica M., Finkelievich J. Onicomycosis por dermatofitos: tratamiento con Terbinafina en Pulsos vs. Continua. Tesis para optar el grado de Maestro, Universidad Nacional del Nordeste, 2015. [cited 2019 enero 5]. Available from:
<http://repositorio.unne.edu.ar/bitstream/handle/123456789/469/RIUNNE%20-%20Tesis%20de%20Maestria%20-%20Madeo%20Maria%20Cecilia.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
10. Barrera C. y Gai M. Desarrollo de una solución oral de itraconazol al 2% para uso veterinario. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico [cited 2019 enero 4]. Available from:
<http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/138797>
11. Fernández J., Castaño M. y González J. Evaluación del itraconazol en el tratamiento de las dermatofitosis canina y felina. **Lectura:** En la Universidad Complutense de Madrid (España) en 2000. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=198324>
12. Wolff K. y Gilchrist L. Dermatología en medicina general. 7ª edición. [cited 2019 enero 6]. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=1Osiphav6GMC&pg=PA2213&dq=mecanismo+de+accion+del+itraconazol&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjqlPL5wuTfAhWJylkKHRAoAXsQ6AEIJzAA#v=onepage&q=mecanismo%20de%20accion%20del%20itraconazol&f=false>
13. S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007. [cited 2019 enero 4]. Disponible en:
http://www.facmed.unam.mx/bmd/gi_2k8/prods/PRODS/Itraconazol.htm

14. Monografías de Medicina Veterinarias. Monografías de Medicina Veterinaria, 20 (1), julio 2000 [cited 2019 enero 8]. Disponible en:
https://web.uchile.cl/vignette/monografiasveterinaria/monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_simple/0,1420,SCID%253D8972%2526ISID%253D442%2526PRT%253D8965,00.html
15. Tripathi K. Framacologia en odontología fundamentos. 2008. India [cited 2019 enero 11]. Disponible en:
https://books.google.com.pe/books?id=9631OEbYetUC&pg=PA459&dq=itraconazol&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjmlBb_eXfAhVBp1kKHZSgCf8Q6AEILTAB#v=onepage&q&f=false
16. Guía ESCCAP n° 2. Control de las micosis superficiales en perros y gatos Educación del personal sanitario, propietarios de mascotas y ciudadanía. 1ª edición [cited 2019 enero 10]. Disponible en:
https://www.esccap.org/uploads/docs/3dd8f9j5_guia2.pdf
17. Lees R., Lees A. Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole, N Engl J Med 1995; 333-664—5. [cited 2019 enero 13]. Disponible en:
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i028.htm>
18. Fica A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. Santiago, 2004. Rev Chil Infect 21 (1): 26-38 [cited 2019 junio 19]. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182004000100004
19. Centro colaborador de la administración Nacional de Medicamentos, alimentos y tecnología médica- ANMAT-Argentina, 2014. [cited 2019 enero 13]. Disponible en:
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i028.htm>
20. Serrano L. Silimarina en Avicultura. Publicado el: 7/12/2000. [cited 2019 enero 13]. Disponible en:

- <https://www.engormix.com/avicultura/articulos/silimarina-avicultura-t28214.htm>
21. Albetis M. Silimarina: Una arma eficaz contra los desafíos infecciosos y metabólicos 2018. [cited 2019 enero 10]. Disponible en:
<https://www.engormix.com/porcicultura/articulos/silimarina-arma-eficaz-contrat42400.htm>
 22. Vázquez R., Reyes J., Fernández C., Anaya M., Rizzoli A. Anales Médicos Silimarina, ácido alfa-lipoico y selenio metionina en el tratamiento de hígado graso. Rev. Medigraphic, 2013. 58(1): 37 – 46. [cited 2019 enero 14]. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos Silymarin>
 23. Córdoba L. y Bermejo P. La complejidad de las plantas medicinales: Cardo mariano, pasado, presente y futuro. Convocatoria: Junio 2015. [cited 2019 enero 14].
 24. Parada M. y Tobar T. Diagnóstico y actualización de la información de productos registrados como productos farmacéuticos complementarios: homeopáticos, fitofármacos y otros de origen natural, vigentes hasta el año 2005, y elaboración de monografías de plantas medicinales”. Internado presentado como parte de los requisitos para optar al Título de Químico Farmacéutico Instituto de Salud Pública de Chile “Trinidad Constanza Espinoza Jaque Valdivia – Chile 2007. [cited 2019 enero 7]. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2007/fce.77s/doc/fce.77s.pdf>
 25. Busto V. y Herrero C. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Río Hortega Valladolid. INFORMACIÓN AL PACIENTE. [cited 2019 enero 7].
 26. Fundación HCV Sin Fronteras. Algunos derechos reservados. 2010 fecha: 28 de enero del 2009/ 4:53 am. [cited 2019 enero 7]. Disponible en:
<http://www.hcvsinfronteras.org.ar/pruebas-mas-comunes-para-detectar-enfermedades-hepticas/>
 27. Wiener lab. Transaminasas 200 - Para la determinación de Transaminasa Glutámico Oxalacética (GOT/AST) y Transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT/ALT) Argentina, 2000. Disponible en:

http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/transaminasas200_sp.pdf

28. Wiener lab. Bilirrubina Para la determinación de bilirrubina directa y total. Argentina 2000

http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/bilirrubina_sp.pdf

29. Dufour R. Guías del laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática. The National Academy of Clinical Biochemistry. Bioquím Clín Latinoam, 2005. 39(3):359-76. [En línea]. Consultado el 2010 Set 15. Disponible en:

<http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v39n3/v39n3a12.pdf>

CUADROS ANEXOS

**CUADRO ANEXO N° 01: VALORES DE BILIRRUBINA TOTAL ANTES Y DESPUES
DEL TRATAMIENTO CON ITRACONAZOL E ITRACONAZOL
MAS SILIMARINA**

N°	TIEMPO	ITRACONAZOL	ITRACONAZOL MAS SILIMARINA
1	ANTES	0.7	0.9
2		0.8	2.5
3		0.9	1.2
4		1.4	0.8
5		0.8	0.8
6		1.2	0.9
7		1	0.9
8		0.7	1.1
9		1	0.9
10		0.3	1.3
11		1.3	0.5
12	DESPUES	1.2	0.6
13		0.9	0.6
14		1	0.6
15		1.3	0.6
16		0.9	0.8
17		1.3	0.7
18		1.5	0.8
19		0.8	0.9
20		1.3	1
21		1	1.1
22		1.5	0.5

CUADRO ANEXO N° 02: PRUEBA T PARA BILIRRUBINA TOTAL mg/dl ANTES DEL TRATAMIENTO.

Estadísticas de muestras emparejadas

		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1	ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL	,918	11	,3125	,0942
	ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	1,073	11	,5198	,1567

Correlaciones de muestras emparejadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	ANTES DEL TTO CON OTRACONAZOL & ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	11	-,415	,204

Prueba de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)	
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia					
				Inferior	Superior				
Par 1	ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL - ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	-,1545	,7090	,2138	-,6309	,3218	-,723	10	,486

CUADRO ANEXO N° 03: PRUEBA T PARA BILIRRUBINA TOTAL mg/dl DESPUES DEL TRATAMIENTO

Estadísticas de muestras emparejadas

		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1	DESPUES DEL TTO CON ITRACONZAOL	1,155	11	,2464	,0743
	DESPUES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	,745	11	,1916	,0578

Correlaciones de muestras emparejadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	DESPUES DEL TTP CON ITRACONZAOL & DESPUES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	11	-,269	,423

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	DESPUES DEL TTP CON ITRACONZAOL - DESPUES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	,4091	,3506	,1057	,1736	,6446	3,870	10	,003

**CUADRO ANEXO N° 04: VALORES DE BILIRRUBINA DIRECTA ANTES Y DESPUES
DEL TRATAMIENTO CON ITRACONAZOL E ITRACONAZOL
MAS SILIMARINA**

N°	TIEMPO	ITRACONAZOL	ITRACONAZOL MAS SILIMARINA
1	ANTES	0.4	0.5
2		0.5	1.5
3		0.4	0.6
4		0.6	0.6
5		0.5	0.5
6		0.8	0.5
7		0.6	0.3
8		0.4	0.6
9		0.7	0.3
10		0.1	0.8
11		0.9	0.1
12	DESPUES	0.6	0.3
13		0.5	0.3
14		0.5	0.3
15		0.7	0.3
16		0.6	0.4
17		0.8	0.4
18		0.9	0.5
19		0.4	0.6
20		0.9	0.5
21		0.6	0.6
22		0.9	0.2

CUADRO ANEXO N° 05: PRUEBA T PARA BILIRRUBINA DIRECTA mg/dl ANTES DEL TRATAMIENTO.

Estadísticas de muestras emparejadas

	Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1 ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL	,536	11	,2203	,0664
ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	,573	11	,3608	,1088

Correlaciones de muestras emparejadas

	N	Correlación	Sig.
Par 1 ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL & ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	11	-,477	,138

Prueba de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL - ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	-,0364	,5045	,1521	-,3753	,3026	-,239	10	,816

CUADRO ANEXO N° 06: PRUEBA T PARA BILIRRUBINA DIRECTA mg/dl DESPUES DEL TRATAMIENTO.

Estadísticas de muestras emparejadas

	Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1 DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL	,673	11	,1794	,0541
DESPUES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	,400	11	,1342	,0405

Correlaciones de muestras emparejadas

	N	Correlación	Sig.
Par 1 DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL & DESPUES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	11	-,125	,715

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL - DESPUES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	,2727	,2370	,0715	,1135	,4320	3,816	10	,003

**CUADRO ANEXO N° 07: VALORES DE BILIRRUBINA INDIRECTA ANTES Y
DESPUES DEL TRATAMIENTO CON ITRACONAZOL E
ITRACONAZOL MAS SILIMARINA**

N°	TIEMPO	ITRACONAZOL	ITRACONAZOL MAS SILIMARINA
1	ANTES	0.3	0.4
2		0.3	1
3		0.5	0.6
4		0.8	0.2
5		0.3	0.3
6		0.4	0.4
7		0.4	0.6
8		0.3	0.5
9		0.3	0.6
10		0.2	0.5
11		0.4	0.4
12	DESPUES	0.6	0.3
13		0.4	0.3
14		0.3	0.3
15		0.6	0.3
16		0.3	0.4
17		0.5	0.3
18		0.6	0.3
19		0.4	0.3
20		0.4	0.5
21		0.4	0.5
22		0.6	0.3

CUADRO ANEXO N° 08: PRUEBA T PARA BILIRRUBINA INDIRECTA mg/dl ANTES DEL TRATAMIENTO.

Estadísticas de muestras emparejadas

	Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1 ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL	,382	11	,1601	,0483
ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	,500	11	,2098	,0632

Correlaciones de muestras emparejadas

	N	Correlación	Sig.
Par 1 ANTES DEL TTO CON ITRACONAZOL & ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	11	-,417	,202

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	DESPUES DEL TTP CON ITRACONZAOL - DESPUES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	,4091	,3506	,1057	,1736	,6446	3,870	10	,003

**CUADRO ANEXO N° 09: ANALISIS DE VARIAZA DE BILIRRUBINA INDIRECTA
mg/dl DESPUES DEL TRATAMIENTO.**

Estadísticas de muestras emparejadas

	Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1 DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL	,464	11	,1206	,0364
DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	,345	11	,0820	,0247

Correlaciones de muestras emparejadas

	N	Correlación	Sig.
Par 1 DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL & DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	11	-,423	,195

Prueba de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
P 3 DESPUES DEL TTO CON ar 1 ITRACONAZOL - DESPUES 1 DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	,1182	,1722	,0519	,0025	,2338	2,27 7	10	,046

**CUADRO ANEXO N° 10: VALORES DE TGO ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO
CON ITRACONAZOL E ITRACONAZOL MAS SILIMARINA**

N°	TIEMPO	ITRACONAZOL	ITRACONAZOL MAS SILIMARINA
1	ANTES	28	62
2		40	39
3		60	87
4		50	200
5		70	41
6		66	60
7		76	51
8		45	55
9		41	47
10		35	45
11		43	47
12	DESPUES	74	42
13		31	32
14		62	38
15		52	28
16		69	51
17		68	57
18		46	50
19		49	52
20		46	48
21		40	45
22		45	45

CUADRO ANEXO N° 11: PRUEBA T PARA TGO U.I/L ANTES DEL TRATAMIENTO.

Estadísticas de muestras emparejadas

		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1	ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL	50,364	11	15,4743	4,6657
	ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	66,727	11	46,1586	13,9173

Correlaciones de muestras emparejadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL & ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	11	,035	,918

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL - ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	-16,3636	48,1607	14,5210	-48,7184	15,9912	-1,127	10	,286

CUADRO ANEXO N° 12: PRUEBA T PARA IZA TGO U.I/L DESPUES DEL TRATAMIENTO.

Estadísticas de muestras emparejadas

		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1	DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL	52,909	11	13,5459	4,0842
	DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	44,364	11	8,8008	2,6535

Correlaciones de muestras emparejadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL & DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	11	,309	,355

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL - DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	8,5455	13,6848	4,1261	-,6481	17,7390	2,071	10	,065

**CUADRO ANEXO N° 13: VALORES DE TGP ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO
CON ITRACONAZOL E ITRACONAZOL MAS SILIMARINA**

N°	TIEMPO	ITRACONAZOL	ITRACONAZOL MAS SILIMARINA
1	ANTES	59	44
2		54	37
3		41	37
4		38	180
5		62	51
6		47	55
7		53	45
8		35	52
9		40	41
10		40	48
11		46	31
12	DESPUES	90	55
13		56	35
14		40	40
15		40	32
16		63	53
17		46	48
18		48	46
19		50	50
20		47	55
21		45	40
22		43	30

CUADRO ANEXO N° 14: PRUEBA T PARA TGP U.I/L ANTES DEL TRATAMIENTO.

Estadísticas de muestras emparejadas

		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1	ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL	46,818	11	9,0202	2,7197
	ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	56,455	11	41,6134	12,5469

Correlaciones de muestras emparejadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL & ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	11	-,316	,344

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL - ANTES DEL TTO CON ITRACONZAOL Y SILIMARINA	-9,6364	45,2775	13,6517	-40,0542	20,7815	-,706	10	,496

CUADRO ANEXO N° 15: PRUEBA T PARA TGP U./L DESPUES DEL TRATAMIENTO.

Estadísticas de muestras emparejadas

		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1	DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL	51,636	11	14,4172	4,3469
	DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	44,000	11	9,1214	2,7502

Correlaciones de muestras emparejadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL & DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	11	,554	,077

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
			Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferio r				Superior
Par 1	DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL - DESPUES DEL TTO CON ITRACONAZOL Y SILIMARINA	7,6364	12,0605	3,6364	-,4660	15,7387	2,100	10	,062

CUADRO ANEXO N° 16: EXAMEN BIOQUIMICO ANTES DEL TRATAMIENTO DE ITRACONAZOL MAS SILIMARINA

LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS Y MICROBIOLOGICOS "A Y C"

Juan Cuglievan 884 – Of. 203 – T. 625901
Cel.# 97 9252928. – CHICLAYO.



FICHA N°: 40399- LAC.

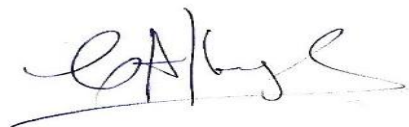
Paciente : MONA- LABRADOR

Dr(a). : RAQUEL PISFIL

A. Solicitado : PRUEBAS BIOQUIMICAS

	<u>RESULTADOS</u>	<u>VALORES DE REF.</u>
Bilirrubina Total	: 2.5 mg/dl	(0.2 – 0.6 mg/dl)
Bilirrubina Directa	: 1.5 mg/dl	(0.1 – 0.2 mg/dl)
Bilirrubina Indirecta	: 1.0mg/dl	(0.3 – 0.4 mg/dl)
TGO	: 39UI /L	(Hasta 50 U.I/L)
TGP	: 37 UI/L	(Hasta 40 U.I/L)

CHICLAYO 08 DE ENERO DEL 2019



CUADRO ANEXO N° 18: EXAMEN BIOQUIMICO DESPUES DEL TRATAMIENTO DE ITRACONAZOL MAS SILIMARINA

LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS Y MICROBIOLOGICOS "A Y C"

Juan Cuglievan 884 – Of. 203 – T. 625901

Cel.# 97 9252928. – CHICLAYO.



FICHA N°: 40399- LAC.

Paciente : MONA- LABRADOR

Dr(a). : RAQUEL PISFIL

A. Solicitado : PRUEBAS BIOQUIMICAS

	<u>RESULTADOS</u>	<u>VALORES DE REF.</u>
Bilirrubina Total	: 0.6 mg/dl	(0.2 – 0.6 mg/dl)
Bilirrubina Directa	: 0.3 mg/dl	(0.1 – 0.2 mg/dl)
Bilirrubina Indirecta	: 0.3 mg/dl	(0.3 – 0.4 mg/dl)
TGO	: 32UI /L	(Hasta 50 U.I/L)
TGP	: 35 UI/L	(Hasta 40 U.I/L)

CHICLAYO 08 DE MARZO DEL 2019

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. A. Cuglievan', written over a horizontal line.