

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Evaluación del daño hepático por toxicidad crónica a
la exposición de cobre en ratas de la especie *Rattus
norvegicus***

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

María Isabel COLLACHAGUA SALDAÑA

Cristina Estrella REAÑO DEL VALLE

ASESORES

Mesías Moisés GARCÍA ORTIZ

Francisco Javier RAMÍREZ CRUZ

Lima - Perú

2017



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

“Evaluación del daño hepático por toxicidad crónica a la exposición de cobre en ratas de la especie *Rattus norvegicus*”

Que presentan las Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**CRISTINA ESTRELLA REAÑO DEL VALLE Y
MARÍA ISABEL COLLACHAGUA SALDAÑA**

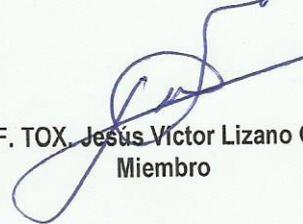
Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

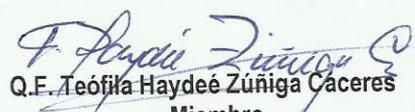
Superiormente 18 dieciocho

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 20 de junio de 2017.


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Presidente


Q.F. TOX. Jesús Víctor Lizano Gutiérrez
Miembro


Q.E. Teófila Haydeé Zúñiga Cáceres
Miembro


Q.F. Luz Kathia Hernández Calderón
Miembro

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser nuestra fortaleza y apoyo espiritual en los momentos más cruciales de nuestras vidas.

A nuestra Alma Máter, la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por nutrirnos de conocimientos durante toda nuestra etapa universitaria.

A mi madre Elizabeth Saldaña por ser la mayor motivación para cumplir cada objetivo.

A mis padres Rosa Del Valle y Ricardo Reaño, por su apoyo incondicional en cada ideal propuesto y ser mi inspiración constante.

Nuestro más sincero agradecimiento:

A nuestro asesor Dr. Mesías Moisés García Ortiz y co-asesor Mg. Francisco Javier Ramírez Cruz por sus aportes, sugerencias e invaluable orientación a lo largo del presente estudio.

A los señores miembros del Jurado Calificador y Examinador por sus acertadas sugerencias:

Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Q.F. Jesús Víctor Lizano Gutiérrez
Q.F. Teofila Haydeé Zúñiga Cáceres
Q.F. Luz Kathia Hernández Calderón

Así como también mencionar al Dr. José Ernesto Ráez González y al Dr. Christian Pitot quienes nos brindaron su apoyo y asesoría con los estudios histopatológicos.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el daño hepático producido por la ingesta crónica de cobre por debajo del nivel con mínimo efecto adverso observable (LOAEL, por sus siglas en inglés) en ratas albinas de la especie *Rattus Norvegicus* cepa Holtzman.

El estudio se realizó en 36 ratas (18 machos y 18 hembras) de aproximadamente la misma edad y peso corporal, divididas por géneros y dosis, a las cuales se les administró 12.5 mg Cu/Kg (Dosis 1) y 25 mg Cu/Kg (Dosis 2) de sulfato de cobre vía oral Ad. Libitum durante 6 meses.

Para determinar el grado y tipo de daño hepático, se realizó un estudio histopatológico del hígado evaluándose el nivel de degeneración, necrosis e inflamación. Por otro lado, para el estudio bioquímico se realizaron exámenes hematológicos mensualmente, después de los primeros tres meses de administración de cobre, tanto a hembras como a machos cuantificando los niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, albúminas, globulinas y proteínas totales en sangre. Los resultados de las pruebas bioquímicas se analizaron mediante el método estadístico de ANOVA.

Los resultados bioquímicos indican un aumento significativo de aspartato aminotransferasa (TGO) en el grupo de Dosis 1. A su vez, los resultados del estudio

histopatológico arrojaron daño hepático degenerativo de tipo hidrópico causado por la administración de sulfato de cobre en las Dosis 1 y Dosis 2.

Finalmente, se concluye que la exposición al cobre a dosis por debajo del LOAEL durante 6 meses generó daño estructural a nivel hepático.

Palabras Claves: Cobre, LOAEL, ANOVA, estudio histopatológico, daño estructural.

SUMMARY

The objective of the present study was to evaluate the hepatic damage caused by chronic copper consumption below the lowest observed adverse effect level (LOAEL) in albino rats of the *Rattus Norvegicus* Holtzman strain.

The study was performed in 36 rats (18 males and 18 females) of approximately the same age and body weight, divided by genera and doses, to which 12.5 mg Cu/Kg (Dose 1) and 25 mg Cu/Kg (Dose 2) of copper sulphate was given orally Ad. Libitum during 6 months.

To determine the degree and type of liver damage, a histopathological study of the liver was carried out, evaluating the level of degeneration, necrosis and inflammation. On the other hand, for the biochemical study, hematological examinations were performed monthly, after the first three months of copper administration, to both females and males, quantifying levels of transaminases, alkaline phosphatase, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, albumins, globulins, total proteins and ceruloplasmin in blood. The results of the biochemical tests were analyzed using the statistical method of ANOVA.

The biochemical results indicate a significant increase of aspartate aminotransferase (GOT) in the Dose 1 group. In turn, the histopathological results showed a degenerative hepatic damage of the hydropic type, caused by the administration of copper sulfate in Dose 1 and Dose 2.

Finally, it is concluded that copper exposure at doses below LOAEL for 6 months generated structural damage at the hepatic level.

Keywords: Copper, LOAEL, ANOVA, histopathological study, structural damage.

INDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS	10
I. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Objetivo General	13
1.2. Objetivos Específicos	13
1.3. Hipótesis	13
II. GENERALIDADES	14
2.1. Antecedentes	14
2.2. Cobre	19
2.3. Toxocinética del cobre	23
2.4. Toxodinamia del cobre	27
2.5. Intoxicación por cobre	32
2.6. Fuentes alimentarias de cobre	36
III. PARTE EXPERIMENTAL	38
3.1. Muestra de estudio	38
3.2. Materiales, Reactivos y Equipos	38
3.3. Descripción del método	41
3.4. Técnica operatoria	45
IV. RESULTADOS	55
V. DISCUSIÓN	83

VI.	CONCLUSIONES	90
VII.	RECOMENDACIONES	91
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
IX.	ANEXOS	100

ABREVIATURAS

IDA: Ingesta Diaria Admisible.

LOAEL: Nivel mínimo con efecto adverso observable (del Inglés: Lowest Observed Adverse Effect Level).

NOAEL: Nivel sin efecto adverso observable (del Inglés: Non Observed Adverse Effect Level).

DIU: Dispositivo Intrauterino.

OMS: Organización Mundial de Salud.

ANOVA: Análisis de varianza (del Inglés: ANalysis Of VAriance)

I. INTRODUCCIÓN

El cobre cumple un rol importante en varios procesos biológicos y sirve como cofactor para varias enzimas (cuproenzimas). Es un elemento indispensable en todos los organismos que presenten un metabolismo oxidativo. Después del hierro, el zinc es el tercer elemento de transición más abundante en el hígado humano y, al igual que el hierro, es indispensable en la síntesis de hemoglobina. Participa en el mantenimiento de huesos, sistema vascular, mielina, tejido conectivo y protección contra el daño oxidativo ^(1, 2).

Entre las principales consecuencias que resultan de la deficiencia de cobre se encuentran: defectos en el tejido conectivo, que conducen a problemas de tipo esquelético y vascular, anemia asociada a la utilización defectuosa de hierro y posiblemente aspectos específicos de la disfunción del sistema nervioso central ⁽³⁾.

Por otro lado, la exposición a altas concentraciones de cobre puede ocasionar diversos efectos perjudiciales sobre la salud así, la acumulación de cobre a nivel hepático, principalmente en la zona media y periportal del lóbulo hepático produce hepatotoxicidad, que es el efecto más característico y sistémico de la toxicidad de cobre, dando como resultado necrosis centrilobular ⁽⁴⁾.

El cobre se utiliza principalmente en la fabricación de productos agroquímicos tales como pesticidas, funguicidas y alguicidas, así como también en la fabricación de pigmentos, dispositivos intrauterinos (DIU), tuberías, etc. Podemos encontrar grandes concentraciones de cobre en las aguas de zonas minero-metalúrgicas de donde se

extrae este metal, las cuales pueden drenar hacia las redes domiciliarias de agua potable. El cobre puede ser encontrado en grandes cantidades en los alimentos, en el agua potable y en el aire ⁽⁵⁾.

Debido a la posible exposición de las poblaciones tanto urbanas como rurales a concentraciones elevadas de cobre es importante determinar el tipo de daño y el nivel en el que se evidencia dicho daño, como consecuencia de la ingesta crónica de cobre en concentraciones por debajo del nivel mínimo con efecto adverso observable (LOAEL, por sus siglas en inglés) pero por encima de la Ingesta Diaria Admisible.

Es así que el presente estudio fue diseñado para evaluar el efecto de diferentes dosis de cobre en el hígado de 36 ratas (18 machos y 18 hembras) de la especie *Rattus norvegicus* expuestas por un período de 6 meses y fue llevado a cabo en las Cátedras de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

1.1. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el daño hepático producido por la ingesta crónica de cobre en ratas de la especie *Rattus norvegicus*.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la actividad de transaminasas.
- Determinar la actividad de fosfatasa alcalina.
- Determinar la concentración de bilirrubina total.
- Determinar la concentración de bilirrubina directa.
- Determinar la concentración de bilirrubina indirecta.
- Determinar la concentración de albúminas.
- Determinar la concentración de globulinas.
- Determinar la concentración de proteínas totales.
- Evaluar la histología hepática.
- Demostrar que el inadecuado consumo crónico de cobre afecta a la homeostasis hepática.

1.3. HIPÓTESIS

- La ingesta crónica de cantidades de sulfato de cobre debajo del nivel mínimo con efecto adverso observable en ratas albinas de la especie *Rattus norvegicus* cepa Holtzman produce daño hepático.

II. GENERALIDADES

2.1. ANTECEDENTES

- En el Perú, hasta la fecha, no se habían realizado estudios sobre los efectos hepatotóxicos causados por el consumo crónico de cobre. Sin embargo; se han realizado trabajos de investigación sobre la contaminación de las aguas de consumo humano con la presencia de cobre y su impacto en la salud de las poblaciones. Recientemente, en el año 2014, Alarcón Morán realizó una tesis determinando las concentraciones de cobre libre en sistemas intradomiciliarios de agua potable, demostrando que dicho metal no excedía las concentraciones máximas permisibles en tres distritos de Lima ⁽⁶⁾.
- En el 2014, Iannacone Silva estudió los efectos de la deficiencia aislada y simultánea de hierro y cobre sobre la actividad de la citocromo c oxidasa del músculo esquelético en ratas, comprobando que la actividad de la citocromo c oxidasa disminuye significativamente en la deficiencia simultánea de hierro y cobre, seguida de la deficiencia de cobre ⁽⁷⁾.
- A nivel internacional, se han realizado numerosos estudios referentes a los mecanismos de toxicidad hepática causada por el consumo inadecuado de cobre, así como las alteraciones fisiológicas y bioquímicas derivadas de dicho consumo; tal es el caso del estudio realizado en el año 1971 por Lal y Sourke en el cual se determinó el grado de deposición de cobre en los diferentes tejidos de 225 ratas machos de la raza *Sprague Dawley*, evaluándose parámetros como la dosis y la duración de la administración en el patrón de deposición de cobre

en los distintos tejidos. Se llegó a la conclusión de que la concentración del metal en el hígado a las 12 y 18 semanas aumenta linealmente con la dosis ⁽⁸⁾.

- En 1988, Fuentealba y Haywood evaluaron la patogenicidad del daño inducido por la acumulación de cobre, demostrando que el exceso de cobre se almacena en tres formas diferentes de lisosomas de hígado de rata, ninguno de los cuales mostró evidencia de daño a nivel de la membrana. El cobre también se encontró, junto con otros residuos elementales, dentro de los núcleos de los hepatocitos; la acumulación de cobre en el núcleo del hepatocito es, al parecer, directamente perjudicial para esta organela, lo cual es la causa, en última instancia, de la muerte de toda la célula hepática ⁽⁹⁾.
- En el año 1990, la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR por sus siglas en inglés) del Servicio de Salud Pública de EE.UU. publicó una Guía del perfil toxicológico del cobre, en la cual se detalla los distintos efectos de este metal sobre la salud, dependiendo de la dosis, duración y vía de exposición. De acuerdo a esta Guía, la exposición al cobre por vía oral a dosis elevadas, principalmente sulfato de cobre en agua, demostró efectos perjudiciales a nivel gástrico (náuseas, vómitos, diarrea), hepático (hepatomegalia, cirrosis centrilobular seguida de regeneración), renal (necrosis de células tubulares), músculo esquelético (disminución del crecimiento), y hematólogico (anemia hemolítica). La última actualización de dicha guía data del año 2014 ⁽¹⁰⁾.

- O'Donohue y colaboradores, en el año 1993, investigaron el caso de un hombre de 26 años con síntomas de cirrosis, insuficiencia hepática y anillos de Kayser-Fleischer luego de más de dos años del uso autoprescrito de suplementos de cobre. El paciente ingirió 30 mg de cobre suplementario al día, durante 2 años y 60 mg/día por un corto período de tiempo de hasta un año. El daño hepático fue tal que se necesitó de un trasplante de hígado ⁽¹¹⁾.
- En el año 1994, Steinebach y Wolterbeek investigaron los efectos de la síntesis de metalotioneína sobre la acumulación de cobre en el cultivo de tejidos de células de hepatoma de rata. Se determinó que la metalotioneína actúa como una proteína desintoxicante de cobre al unirse directamente con él ya que cuando se inhibe la síntesis de la misma, las células de hepatoma de rata pierden su resistencia a la toxicidad del cobre, lo cual se refleja en la pérdida de la viabilidad celular ⁽¹²⁾.
- En el año 1999, Pizarro y colaboradores realizaron un estudio prospectivo a doble ciego, en el cual 60 mujeres adultas sanas procedentes de Santiago de Chile fueron randomizadas en cuatro grupos y expuestas en forma secuencial a sulfato de cobre en agua potable durante 2 semanas. Los indicadores de la homeostasis de cobre como ceruloplasmina y cobre sérico, conjuntamente con enzimas hepáticas, no variaron significativamente durante el estudio. Sin embargo, la incidencia de síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal o vómitos) se correlacionaron significativamente ($P < 0,007$) a las concentraciones de cobre en el agua ⁽¹³⁾.

- En el año 2004, Galhardi y colaboradores evaluaron la toxicidad de la ingesta de cobre sobre el perfil lipídico, el estrés oxidativo y el daño tisular tanto en condiciones normales como en condiciones diabéticas en ratas de la raza *Wistar*. En dicho estudio llegaron a la conclusión de que la ingesta de cobre en concentraciones elevadas provoca efectos adversos sobre el perfil lipídico, asociado al estrés oxidativo y a la disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes. Por otro lado, los animales diabéticos fueron más susceptibles a la toxicidad inducida por cobre. El consumo elevado de cobre indujo un perfil dislipidémico, estrés oxidativo y disfunción renal ⁽¹⁴⁾.
- En el mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una guía sobre la calidad del agua potable de consumo humano, evaluando los riesgos para la salud de la exposición al cobre presente en el agua potable. La Guía detalló los aspectos medioambientales y la exposición humana al cobre a nivel de aire, agua y alimentos. Además determinó la mutagenicidad, carcinogenicidad y efectos sobre la salud reproductiva humana de la exposición aguda, a corto y largo plazo al mencionado metal. Los resultados a largo plazo de la exposición de ratas macho de la raza *Wistar* al cobre en la dieta, exhibieron una notable reducción en sus pesos corporales con respecto al grupo control, a su vez presentaron concentraciones más altas de cobre en el hígado durante la tercera y cuarta semana, declinando significativamente hacia la sexta semana pero continuaron estando elevadas hacia la décimo quinta semana. A su vez todos los grupos exhibieron necrosis hepatocelular entre la primera y sexta semana, seguidas por un proceso de regeneración que empezó alrededor de la tercera y quinta semana ⁽¹⁵⁾.

- En el año 2005, Cisternas y colaboradores evaluaron los efectos funcionales e histológicos en el hígado de rata luego de la exposición crónica a cobre. En el estudio, realizado durante 16 semanas, se evidenció una disminución significativa en las curvas de crecimiento de ratas jóvenes. Por otro lado, entre las alteraciones ultraestructurales se encontraron inclusiones lisosomales así como cambios a nivel mitocondrial y nuclear. Se concluyó que la exposición subcrónica de ratas jóvenes a cobre, induce cambios morfológicos a nivel hepático y el consiguiente aumento de células de Kúpffer dependiente de oxígeno, relacionadas con los procesos de formación de radicales libres, los cuales contribuyen al desarrollo de la lesión hepatocelular ⁽¹⁶⁾.
- En 2010, Al-Naimi R.A. y colaboradores evaluaron el efecto de diferentes dosis de sulfato de cobre para determinar su toxicosis aguda. De esta manera determinaron la dosis letal media (DL₅₀) utilizando el método PROBIT. Los estudios demostraron que la DL₅₀ era 809 mg/Kg de peso corporal. Los síntomas de intoxicación agudos aparecen luego de un corto período de tiempo, incrementándose el rango de muertes de acuerdo a la dosis de la droga ⁽¹⁷⁾.
- De acuerdo a estudios realizados por Araya y col se ha reportado que los niveles sin efecto adverso observable (NOAEL) y los niveles mínimos con efecto adverso observable (LOAEL) de sulfato de cobre son 4 mg/L y 6 mg/L respectivamente (0.8 y 1.2 mg de cobre en 200 mL). Los estudios midieron los efectos gastrointestinales de la ingestión de cobre en agua en una población de hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad. Los resultados reportados por

Araya y col se obtuvieron mediante un estudio controlado doble ciego en donde se utilizó sulfato de cobre disuelto en agua destilada y desionizada y se administró por medio de bolus de 200 mL una vez a la semana ⁽¹⁸⁾.

2.2. COBRE

Fórmula molecular	Cu
Peso molecular	63.546 g/mol
Número CAS	7440-50-8
Descripción física	Polvo rojizo. Se torna verde por exposición a ambientes húmedos. En su estado sólido es color rojizo, brillante, maleable e inodoro.
Punto de ebullición	2595 °C
Punto de fusión	1083 °C
Solubilidad	Ligeramente soluble en ácido diluido y lentamente soluble en agua amoniacal. Insoluble en agua.
Densidad	8.94

El cobre es un metal de transición que se encuentra estable en su estado metálico y forma cationes monovalentes (cuprosos) y divalentes (cúpricos). De los compuestos monovalentes se usan con mayor frecuencia el óxido de cobre (I), Cu_2O , y el cloruro de cobre (I), Cu_2Cl_2 ⁽¹⁹⁾.

El cobre es un oligoelemento esencial. En pequeñas cantidades favorece la utilización fisiológica del hierro. Se encuentra en el pigmento respiratorio hemocianina, en muchas enzimas y en gran cantidad de alimentos ⁽¹⁹⁾.

El cobre y sus compuestos han tenido variada aplicación medicinal. En la actualidad, los principales compuestos de cobre son el gluconato de cobre, el cloruro de cobre (II) dihidratado y el sulfato de cobre (II) pentahidratado ⁽¹⁹⁾.

El cobre se encuentra naturalmente en muchos minerales, como cuprita (Cu_2O) malaquita ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$), azurita ($2\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$), calcopirita (CuFeS_2), calcosina (Cu_2S), y bornita (Cu_5FeS_4). También se produce sin combinar en forma de metal ⁽²⁰⁾.

El contenido de cobre de depósitos de mineral varía de 0,5 a 5 % en peso, mientras que el contenido de cobre en las rocas ígneas varía de 0,0005 a 0,011 % ⁽²¹⁾. Las tres fuentes más importantes de cobre son calcosina, calcopirita, y malaquita ⁽²²⁾.

El cobre metálico es maleable, dúctil y un buen conductor térmico y eléctrico. Tiene numerosos usos comerciales debido a su versatilidad. Se emplea en el cableado eléctrico, fabricación de monedas, utensilios de cocina, materiales de construcción y combinado con otros metales, se utiliza en la fabricación de tuberías y grifos de latón y bronce ⁽²³⁾.

El isótopo radiactivo ^{64}Cu se ha empleado en estudios de metabolismo mineral. Distintos compuestos de cobre tienen aplicaciones comerciales como fungicidas e insecticidas y particular efectividad en la eliminación de algas ⁽¹⁹⁾.

Los compuestos de cobre pueden añadirse a los fertilizantes y a los alimentos de animales, como nutrientes promotores del crecimiento ⁽²³⁾.

El cobre es liberado al medio ambiente por las actividades agrícolas, por la industria minera y de manufactura, y por la liberación de aguas residuales a ríos y lagos. Las fuentes naturales mediante las cuales el cobre es liberado al medio ambiente son volcanes, incendios forestales y vegetación en descomposición. El cobre liberado al ambiente generalmente se adhiere a partículas de materia orgánica, arcilla, tierra o arena. El cobre no se degrada en el medio ambiente. Los compuestos de cobre pueden degradarse y liberar cobre al aire, el agua o los alimentos ⁽²⁴⁾.

Las principales fuentes de exposición a cobre son el aire, agua y alimentos contaminados con dicho metal. El agua potable puede estar contaminada si las tuberías están hechas de cobre y el agua presenta un alto grado de acidez. Los lagos y ríos que han sido tratados con compuestos hechos a base de cobre para controlar el crecimiento de algas, también pueden ser una gran fuente de exposición. Los suelos cercanos a las fundiciones de cobre también pueden presentar altos niveles del mismo ⁽²⁴⁾.

2.2.1. SULFATO DE COBRE

El sulfato de cobre es una sal de cobre sulfatada sólida inodora de color blanco en su forma anhidra, y azul en su forma pentahidratada. Su punto de fusión es de 110 °C con descomposición. No es combustible. Presenta sabor metálico y es altamente soluble en agua. Los síntomas de la exposición a este compuesto pueden incluir irritación de la piel, los ojos, las vías respiratorias y el tracto

gastrointestinal. La ingestión puede causar malestar gastrointestinal severo (vómitos, dolor, y hemorragias), postración, anuria, hematuria, anemia, aumento del número de células blancas de la sangre, ictericia, coma, dificultad respiratoria e insuficiencia circulatoria. También puede causar náuseas, sabor metálico, sudoración, dolor de cabeza, malestar en el esófago y el estómago, dolor abdominal, gastritis hemorrágica, pulso débil, melena, conjuntivitis, ulceración de la córnea e hipotensión. Otros síntomas pueden incluir heces acuosas y sanguinolentas, ardor en la boca y la garganta, daño hepático con ictericia, hemólisis, tenesmo, arcadas, colapso y convulsiones. Se han reportado Uremia, shock y fallo renal. El contacto con la piel puede causar escozor y quemaduras de primer grado en corta exposición. La exposición prolongada puede resultar en quemaduras de segundo grado. Las personas con enfermedad de Wilson preexistente pueden ser más susceptibles a estos efectos ⁽²⁵⁾.

2.2.2. USOS

El sulfato de cobre (II) es la base de las soluciones de Fehling y de Benedict, clásicas para las determinaciones de los azúcares reductores ⁽¹⁹⁾. Es un potente emético y es utilizado como antídoto en el envenenamiento con fósforo. El sulfato de cobre pentahidratado se añade en las superficies de agua para ejercer control sobre el crecimiento de las algas. Sin embargo; su mayor utilización se da en el sector agrícola, ya que se emplea como fungicida, como correctivo de la deficiencia de cobre en el suelo, como estimulante del crecimiento de los cerdos de engorde y pollos. Los principales cultivos objetivo de fungicidas que contienen cobre son los frutos cítricos, el maní, frutas de hoja caduca (distintas de las manzanas), patatas, hortalizas y otros cultivos de campo ⁽²⁴⁾. Por otro lado, la

industria del metal utiliza grandes cantidades de sulfato de cobre como electrolito en la refinación de cobre. En el sector de la salud, se emplea para la prevención de la propagación del pie de atleta en climas cálidos, mediante incorporación en el suelo de los baños de natación. A su vez, es constituyente de los electrodos y electrolitos en baterías ⁽²⁶⁾.

2.3. TOXICOCINÉTICA DEL COBRE

2.3.1. ABSORCIÓN

El cobre es absorbido a nivel de estómago e intestino delgado, se asume que el lugar de máxima absorción es a nivel de estómago y duodeno. En las ratas, el cobre se absorbe a nivel de duodeno y en menor medida en el estómago ⁽²⁴⁾.

El cobre es absorbido en el tracto gastrointestinal como cobre iónico o unido a aminoácidos. Se distinguen dos procesos cinéticos de absorción del cobre:

1) el transporte de cobre desde el lado de la mucosa del intestino hacia el lado seroso. Solo una pequeña fracción del cobre ingerido se transporta mediante este mecanismo

2) el transporte de cobre hacia la superficie de absorción, la absorción en la mucosa y la unión a metalotioneína u otra proteína de unión intestinal. El cobre unido a metalotioneína puede liberarse lentamente hacia la sangre o se excreta cuando la célula de la mucosa se desprende ⁽²⁴⁾.

La absorción promedio de cobre en adultos sanos es del 24 al 60 %; sin embargo, numerosos factores pueden afectar la absorción de dicho metal, tales como la

competición con otros metales (cobre, hierro y zinc), la cantidad de cobre consumido en la dieta y la edad ⁽²⁴⁾.

Con la edad, la homeostasis de cobre se vuelve ineficiente, dando como resultado concentraciones plasmáticas de cobre más altas en los ancianos ⁽²⁷⁾.

Por otro lado, las proteínas y carbohidratos solubles pueden incrementar la absorción y biodisponibilidad de cobre mediante la mejora en su solubilidad y el mayor flujo intestinal. A excepción del ácido ascórbico, los ácidos orgánicos, o los agentes formadores de quelatos de bajo peso molecular, tienen un efecto positivo en la absorción global del cobre. Finalmente, las condiciones asociadas a la malabsorción de macronutrientes y las enfermedades gastrointestinales pueden contribuir a concentraciones de cobre debajo de lo adecuado ⁽²⁷⁾.

2.3.2. DISTRIBUCIÓN

Posterior a la ingestión de cobre, los niveles de cobre en sangre rápidamente se elevan. El cobre se une principalmente a la albúmina, la cual juega un papel pasivo en el transporte de cobre, llevando una gran parte de cobre intercambiable en la circulación y la liberación de este a otros transportadores para la absorción de cobre en las células específicas. Existen evidencias de que la transcupreína es otro transportador plasmático. Luego, el cobre ingresa al hígado y riñón, posteriormente se redistribuye en el plasma, unido a ceruloplasmina. La proteína de cobre más abundante es la ceruloplasmina y se une fuertemente a seis o siete átomos de cobre; el cobre plasmático se une a la ceruloplasmina en un 60-95 %. El cobre es transportado desde el hígado a otros tejidos a través de la ceruloplasmina; sin

embargo, esta no ingresa a la célula. El cobre ingresa a la célula mediante un proceso mediado por transportadores. El transportador de cobre adenosina trifosfatasa (Cu-ATPasa) unido a membrana, el cual se une selectivamente a los iones de cobre, transporta al cobre dentro y fuera de la célula. En la mayoría de órganos y tejidos, el recambio de cobre es bifásico. En el plasma, la vida media de distribución rápida (fase alfa) y la vida media de distribución lenta (fase beta) es de 2.5 y 69 días respectivamente. Es probable que el componente de la fase alfa sea la ceruloplasmina asociada a cobre. La vida media de cobre en los otros tejidos, respectivamente son 3.9 y 21 días en el hígado, 5.4 y 35 días en el riñón y 23 y 662 días en el corazón; el recambio de cobre en el cerebro parece ser monofásico, con una vida media de 457 días ⁽²⁴⁾.

2.3.3. METABOLISMO

La mayor parte del cobre en los organismos vivos, incluidos los seres humanos, desempeña el papel de cofactor para enzimas y proteínas de transporte de electrones involucradas en el metabolismo antioxidante. En los mamíferos, las principales proteínas en las que el cobre se incorpora incluyen a la ceruloplasmina, un importante reactivo de fase aguda, así como, una proteína transportadora en plasma, y otras tres proteínas ubicuas en la naturaleza: el Citocromo Oxidasa (la enzima terminal en la respiración), superóxido dismutasa (SOD, implicada en la defensa contra los radicales de oxígeno), y Metalotioneína (que almacena el exceso de cobre, pero también tiene capacidades de expulsión de superóxido) ⁽²⁵⁾.

Cruzando la membrana plasmática a través de Ctr1 o DMT1 en el hepatocito, la mayor parte del Cu se transporta a la red trans Golgi (TGN) por la chaperona Hah1

/ Atox1, que entrega Cu a la ATPasa tipo P localizada en el TGN. En el caso de los hepatocitos, es ATP7B o WND, la proteína defectuosa en la enfermedad de Wilson. En enterocitos, es ATP7A o MNK, la proteína defectuosa en la enfermedad de Menkes ⁽²⁶⁾.

La proteína chaperona, Ccs, aporta Cu a la superóxido dismutasa (SOD) citosólica Cu / Zn, que dismuta el superóxido en peróxido de hidrógeno. La Cox17 entrega Cu a las mitocondrias, donde se requiere para la Citocromo C Oxidasa. El Glutatión (GSH) también puede ser una chaperona uniendo Cu⁺¹ y suministrándolo a la Metalotioneína (MT) y a algunas apoenzimas dependientes de cobre, tales como la SOD ⁽²⁶⁾.

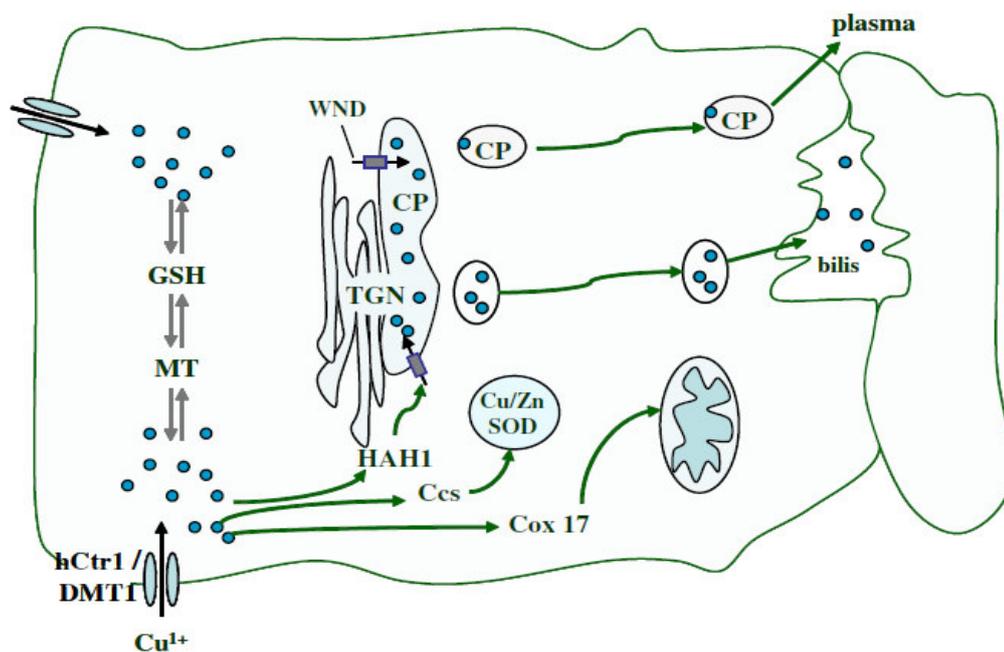


Figura 1: Metabolismo del Cobre en el Hepatocito ⁽²⁶⁾.

2.3.4. EXCRECIÓN

La bilis es la principal vía para la excreción de cobre. Después de la administración oral de cobre radiactivo como acetato de cobre en humanos sanos, el 72 % se excretó en las heces. Una fracción considerable de cobre fecal es de origen biliar

endógena. El resto de cobre fecal se deriva de cobre no absorbido y el cobre de células descamadas de la mucosa. El cobre en la bilis se asocia con componentes de unión a cobre de bajo peso molecular, así como especies de unión macromoleculares. La reabsorción de cobre biliar es mínima ⁽²⁴⁾.

Normalmente, 0,5 a 3,0 % de la ingesta diaria de cobre se excreta en la orina ⁽²⁴⁾.

2.4. TOXICODINAMIA DEL COBRE

La homeostasis del cobre es conservada a través de diversos mecanismos compensatorios de varios órganos: el intestino, hígado y riñón. Cada tejido tiene proteínas especializadas involucradas en el transporte de cobre ⁽³⁰⁾.

Dado que, el cobre es esencial para el funcionamiento de enzimas celulares, cada célula debe tener la capacidad de recoger y utilizar el cobre apropiadamente ⁽³⁰⁾.

Para mantener la homeostasis de cobre, la ingesta dietética diaria de cobre debe cubrir las pérdidas. La ingesta dietética diaria de cobre se encuentra usualmente entre 2-10 mg. Solamente alrededor del 10 % del cobre ingerido es absorbido por los enterocitos duodenales. La pérdida diaria de cobre surge de la renovación celular, de la secreción de fluidos (bilis, saliva, y secreciones pancreáticas) y excreción urinaria. El exceso de cobre en la dieta es absorbido por el intestino y excretado dentro de la bilis, mientras que la excreción urinaria de cobre es más o menos constante en cantidad. Sólo en estados de ingesta excesiva de cobre, se produce daño agudo del hígado con liberación de almacenes hepatocelulares de

cobre, o después del tratamiento con agentes quelantes hacen que el cobre en la orina aumente significativamente ⁽³⁰⁾.

El cobre de la dieta es transformado de Cu^{+2} a Cu^{+} por uno o más metaloreductasas de la superficie celular para el transporte a través de la membrana plasmática del enterocito por la proteína ubícua de transporte de cobre, Ctr1. La captación y el flujo de salida del cobre de las células se llevan a cabo a través del transportador ubicuo celular de cobre. Una vez dentro de las células, el transporte de cobre es facilitado por pequeños péptidos conocidos como metalochaperonas, péptidos que unen y mueven el cobre, preferencialmente a otros transportadores de cobre, compartimientos, o enzimas cobre-dependientes. Se identificó a Atox1 como una metalochaperona que transporta al cobre hacia el transportador de cobre ATPasa ATP7A en los eritrocitos. El cobre en el eritrocito es ligado por la Atox1, o alternativamente por los péptidos metalotioneína (MT) y glutatión. El cobre es transferido fuera de las células a la circulación sanguínea por el ATP7A en la membrana basolateral ⁽³⁰⁾.

El cobre entra al torrente sanguíneo en la circulación portal, se piensa que es ligado a la albúmina en su dominio de unión metal amino-terminal, o a la histidina u otros ligandos de cobre que participan en la liberación del cobre a la periferia. El cobre ligado a la albúmina o a la histidina es rápidamente extraído por los hepatocitos. Es probable que el Ctr1 sea el transportador de membrana para la captación dentro de los hepatocitos, ya que Ctr1 es fuertemente expresado en el hígado. El cobre es transportado dentro de los hepatocitos y es unido a la metalochaperona Atox1 que lleva el cobre hacia la ATP7B. La ATP7B se encuentra principalmente en el trans-Golgi como proteína unida a la membrana con una amino terminal citosólica.

El cobre se mueve desde este sitio citosólico a través de un canal de membrana cisteína-prolina-cisteína. El proceso de transporte es impulsado por los cambios conformacionales de la proteína que dependen de ciclos de fosforilación y desfosforilación. Esta dependencia de la función ATP7B en su estado de fosforilación y la importancia de la región de unión ATP de ATP7B se destacó por la frecuencia de las mutaciones del gen ATP7B específicos de la enfermedad que afectan a la fosforilación o sitios de unión de ATP. El extremo carboxilo de ATP7B contiene señales que dirigen la localización de las proteínas hacia y desde el Golgi a otros sitios intracelulares, vesículas o a la región apical, donde participa en la salida de cobre en la bilis ⁽³⁰⁾.

El ATP7B se encuentra principalmente en el aparato de Golgi trans y también en la vesícula endosomal o pre-lisosomal que participan en la exportación biliar a través de los canalículos biliares. La ubicación de los ciclos ATP7B entre el Golgi trans y la vesícula endosomal depende de la cantidad de cobre presente. Cuando el cobre es abundante, hay un aumento de la presencia de ATP7B en el compartimento vesicular y cuando el cobre no está presente en exceso, ATP7B se localiza en su mayoría en la red del trans-Golgi ⁽³⁰⁾.

Algunas investigaciones de Hernandez y Roelofsen han sugerido que ATP7B llega a la membrana apical directamente; sin embargo, esto sigue siendo un punto de controversia. La mutación de ATP7B, que es la causa subyacente de la enfermedad de Wilson, conduce a una reducción de la excreción biliar de cobre y una menor incorporación de cobre en la ceruloplasmina. La ceruloplasmina es una glicoproteína sérica sintetizada principalmente, pero no exclusivamente por los hepatocitos, participa en la distribución del hierro a través de sus acciones como

ferroxidasa junto con la hefaestina. La ceruloplasmina contiene seis átomos de cobre por molécula de proteína que son biosintetizados en la red trans-Golgi secretora. En la enfermedad de Wilson, en la cual el transportador de cobre ATP7B en el trans-Golgi es defectuoso, este no fija al cobre correctamente a la ceruloplasmina. Apo-ceruloplasmina (el péptido sin cobre) tiene una conformación diferente de la holoproteína con el cobre que se traduce en su más rápida degradación, que a su vez conduce a un estado estacionario reducido de ceruloplasmina en la circulación de la mayoría de los pacientes con la enfermedad de Wilson ⁽³⁰⁾.

Cuando está presente en exceso, el cobre es tóxico para las células a través de la generación de radicales libres y radicales hidroxilo. De esta manera, el exceso de cobre puede promover daño oxidativo a las membranas, ADN, y a la maquinaria celular para la síntesis de proteínas. La lesión celular con resultados de necrosis por la acumulación de cobre en los hepatocitos, pero una lesión de apoptosis puede predominar en los pacientes que tienen insuficiencia hepática aguda (IHA), debido a la enfermedad de Wilson. Una conexión entre la acumulación de cobre y la apoptosis es la proteína XIAP (ligada al X inhibidor de la apoptosis) ⁽³⁰⁾.

El glutatión, una cisteína tripeptídica que está presente en altas concentraciones en el citosol de las células del hígado ofrece potencial reductor intracelular que protege a las proteínas. Niveles más bajos de glutatión provocan que las células hepáticas sean más susceptibles a las lesiones por cobre, y en la enfermedad de Wilson, los incrementos de cobre a nivel tisular se asocian con un contenido de glutatión inferior, así como un aumento de glutatión oxidado. Cualquier proceso

perjudicial para el hígado que disminuye los niveles de glutatión bajará el umbral de la lesión hepática inducida por cobre. El cobre también se puede eliminar de las células del hígado por el transporte de los complejos de glutatión de cobre mediante el transportador de aniones multi-orgánico canalicular (TMAOc) ⁽³⁰⁾.

El exceso de cobre almacenado en el hígado podría ser una consecuencia del aumento de la ingestión de cobre o previo a un daño hepático. Normalmente, el cobre sérico es unido a la ceruloplasmina, y el cobre hepático es unido a la metalotioneína. Es excretado desde el hígado en la bilis. El exceso de cobre es inicialmente distribuido dentro del citoplasma pero después es concentrado en los lisosomas, llevándose a la formación de especies reactivas de oxígeno que pueden iniciar la peroxidación lipídica. La acumulación de cobre en los tejidos puede demostrarse con ácido rubeánico o con tinción con rodamina. En ratas alimentadas con altas concentraciones de cobre, el cobre se localiza en la zona periportal y a veces en hepatocitos de la zona media. La acumulación de cobre es asociada con hepatocitos hipercromáticos alargados y necrosis, con acumulación de neutrófilos y células inflamatorias mononucleares. En ratones, la intoxicación por cobre es asociada con la formación de cuerpos de Mallory ⁽³⁰⁾.

La toxicidad aguda está caracterizada por necrosis centro lobular, junto con hemólisis intravascular y gastroenteritis ⁽³⁰⁾.

Una vez que se alcanza el límite de almacenamiento, se desencadena una liberación masiva de cobre desde el hígado dentro de la circulación, llevando a una aguda, a menudo fatal, crisis hemolítica, y una severa necrosis hepatocelular. La

hemólisis intravascular aguda resulta en anemia, ictericia, hemoglobinemia y hemoglobinuria. Las lesiones características más graves son la ictericia, inflamación y empaldecimiento del hígado, oscurecimiento del riñón, y un bazo oscuro congestionado. Adicional a estas lesiones, se evidencia necrosis lobular central y paracentral debido a la anemia aguda/hipoxia ⁽³¹⁾.

2.5. INTOXICACIÓN POR COBRE

La peor parte de la toxicidad del cobre se da en el siguiente orden: en los eritrocitos, en el hígado y luego en los riñones. La hemólisis intravascular aparece 12-24 horas después de la ingestión de sulfato de cobre. La anemia hemolítica es causada, ya sea por daño directo de la membrana de los glóbulos rojos o indirectamente como resultado de la inactivación de enzimas (incluyendo glutatión reductasa) que protegen del estrés oxidativo ⁽³²⁾.

Los iones de cobre pueden oxidar el hierro hemo para formar metahemoglobina. Esta sangre pierde su capacidad de transporte de oxígeno. Cianosis y sangre de color chocolate pueden ser vistos clínicamente ⁽³²⁾.

La ictericia en la intoxicación por sulfato de cobre tiene en parte origen hepático, además de la hemólisis. La ictericia aparece en el segundo o tercer día después de la ingestión. El daño hepático se ha atribuido a disfunción hepática mitocondrial debido al estado oxidado. La naturaleza de los daños de hígado es a la vez necrosis celular, así como la obstrucción. El factor obstructivo se observa predominantemente en lugar de hepatitis tóxica. El nivel de bilirrubina es directamente proporcional a la gravedad de la intoxicación. Se observan niveles

elevados de enzimas hepáticas, excepto en los casos leves de intoxicación. La biopsia hepática revela necrosis centrolobulillar, infiltración mononuclear y estasis biliar ⁽³²⁾.

La hemólisis intravascular juega un papel importante en la patogénesis de la insuficiencia renal. El pigmento hemo, liberado por la hemólisis y el efecto tóxico directo del cobre que se libera de las células rojas lisadas, contribuye al daño epitelial tubular del riñón. Vómitos severos, diarrea, falta de reposición de líquidos y sangrado gastrointestinal, conducen a hipotensión, que también podría contribuir a la insuficiencia renal. Las complicaciones renales se ven generalmente en el tercer o cuarto día después de la intoxicación ⁽³²⁾.

Al ser el sulfato de cobre un ácido corrosivo, resulta en quemaduras cáusticas del esófago, úlceras superficiales y profundas en el estómago y el intestino delgado. Se han reportado casos de gastritis aguda, hemorragias en la mucosa intestinal, necrosis y perforación de la mucosa intestinal ⁽³²⁾.

La intoxicación aguda por ingestión de sales de cobre rara vez es grave si el metal se elimina rápidamente desde el tracto gastrointestinal, aún no se ha evidenciado que la intoxicación aguda por cantidades excesivas de sulfato de cobre haya provocado la muerte ⁽³³⁾.

El vómito por lo general comienza inmediatamente después de la ingestión del cobre, pero podría retrasarse si hubiese alimento en el estómago. El vómito a veces

tiene un color azul-verde. Se pueden presentar otros síntomas: hematemesis, hipotensión, melena (sangre en heces), coma e ictericia ⁽³³⁾.

La intoxicación crónica por ingesta excesiva es raramente conocida. Las características clínicas de la intoxicación por cobre son anemia hemolítica con cuerpos de Heinz, hemoglobinemia, y hemoglobinuria. Entre los síntomas abdominales se pueden evidenciar dolor, náusea, vómitos y diarrea ⁽³³⁾.

Un tipo de intoxicación crónica de cobre se reconoce en la forma de una enfermedad metabólica llamada degeneración hepatolenticular hereditaria o enfermedad de Wilson. Si la ingesta de cobre en la dieta se reduce y se promueve su excreción urinaria, los signos neurológicos y síntomas asociados a la enfermedad de Wilson son mitigados ⁽³³⁾.

Normalmente el análisis del cabello de una persona intoxicada por cobre mostrará todo bastante normal, excepto que el cobre estará muy elevado. La excreción urinaria de cobre también será muy elevada. En la intoxicación por cobre es importante llevar a cabo un análisis de heces de elementos tóxicos y esenciales. En individuos normales, el 96 % del cobre se excreta en las heces. Si el cobre no se excreta en las heces, se puede utilizar ácido lipoico, ya que, aumenta la excreción urinaria de cobre. Sin embargo el ácido lipoico provoca que la excreción fecal de cobre decazca y podría ocasionar complicaciones si es administrado a alguien que excreta grandes cantidades de cobre en las heces ⁽³⁵⁾.

2.5.1. TRATAMIENTO

El tratamiento tradicional de la intoxicación por cobre es la penicilamina, la cual incrementa significativamente la excreción urinaria del cobre, sin embargo no es bien tolerada. El ácido lipoico incrementa la excreción urinaria de cobre y disminuye la excreción biliar de cobre ⁽³⁵⁾.

La prevención de la intoxicación por cobre se lleva a cabo por lo general al proporcionar suplementos de sales de molibdeno y sulfato de sodio. Los suplementos de zinc también son proporcionados en la prevención, con este método se busca un menor riesgo de intoxicación por el uso incontrolado del cobre ⁽³⁴⁾.

La absorción de cobre puede ser reducida mediante la exclusión de alimentos con altos niveles de cobre, además evitando suplementos que contengan cobre, y administrándose 10-30 mg de zinc y 250-1000 mcg de molibdeno con cada comida. Los suplementos de vitamina D pueden incrementar la formación de metalotioneína, por consiguiente, la excreción de cobre. Los suplementos de selenio pueden incrementar la unión del cobre a la metalotioneína, la cual lo lleva de manera segura dentro de las células ⁽³⁵⁾.

Los antioxidantes, junto con las medicaciones de soporte al hígado y cerebro, serán de gran ayuda para las personas intoxicadas por cobre, además que ellos también tendrían desbalance de ácidos grasos y se necesitaría administrar aceite de Lino ⁽³⁵⁾.

2.6. FUENTES ALIMENTARIAS DE COBRE

Las mediciones de los requisitos dietéticos para el cobre en hombres adultos han demostrado la necesidad de variar de aproximadamente 1,5 a 2,0 mg al día. Las personas que consumen dietas con alto contenido de zinc y bajas en proteínas están en riesgo de deficiencia de cobre. El consumo elevado de fuentes de fibra dietética al parecer aumenta el requerimiento nutricional de cobre ⁽³⁶⁾.

El cobre forma parte de muchas enzimas que actúan como oxidasas siendo la función más importante su intervención en el metabolismo del hierro ⁽³⁷⁾.

El cobre es esencial en la síntesis de hemoglobina y favorece la utilización del hierro. También participa en el mantenimiento de los vasos sanguíneos, el sistema inmunológico y los huesos, el metabolismo de la glucosa y del colesterol, la contractibilidad del miocardio, el desarrollo neuronal e interviene en la formación del cabello y de la melanina (pigmento que da color a la piel, el iris, etc.) ^(38,39).

La carencia del cobre provoca la enfermedad de Menkes, la cual es una enfermedad genética ligada al cromosoma X y es ocasionada por la alteración en la absorción y metabolismo del cobre. Por otro lado, la elevada concentración de cobre, especialmente en el hígado, el cerebro y los ojos, conduce a la enfermedad de Wilson ⁽³⁷⁾.

Dentro de las principales fuentes de cobre están: Hígado, huevo, mariscos (crustáceos-ostras), pescado, leguminosas, harina integral de trigo, nueces, riñones, sesos, cacao y uvas pasas ⁽³⁷⁾.

Se deben tener en cuenta las siguientes interacciones y contraindicaciones:

- El zinc en cantidades elevadas disminuye los niveles de cobre.
- El cobre y la vitamina A están relacionados, pues la vitamina A requiere cobre y otros nutrientes para ser absorbida.
- La vitamina C mejora la absorción de cobre ⁽⁴⁰⁾.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. MUESTRA DE ESTUDIO

- Para la realización de este trabajo de investigación se emplearon animales jóvenes (4 meses de edad) y sanos (ver Anexo I) de la especie *Rattus norvegicus* cepa Holtzman de ambos sexos. Las hembras fueron nulíparas y no grávidas.
- Se emplearon 36 ratas (18 machos y 18 hembras) de la especie *Rattus norvegicus*.
- Los estudios de toxicidad crónica de la investigación, se llevaron a cabo en un período de 6 meses aproximadamente ⁽⁴¹⁾.
- Se marcó a cada animal y se les agrupó de acuerdo a la dosis a administrar ⁽⁴²⁾.

Se emplearon animales sanos, los cuales fueron aclimatados a las condiciones de laboratorio durante al menos 7 días y no fueron sometidos a experimentos previos ⁽⁴²⁾.

3.2. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS

III.2.1. MATERIALES

- Jaulas adaptadas
- Bebederos de agua de 50 mL
- Frascos estériles para análisis de 30 mL
- Equipo de disección
- Riñonera quirúrgica
- Guantes quirúrgicos
- Mascarillas N95

- Jeringas de 10 mL
- Tubos de ensayo heparinizados
- Micropipetas
- Parafilm (para mezcla por inmersión en determinación de Bilirrubina)
- Pipetas de 1 mL, 5 mL y 10 mL
- Cubetas espectrofotométricas de caras paralelas
- Gradilla
- Frasco de vidrio color caramelo
- Porta objetos y cubre objetos
- Cronómetro
- Tubos capilares

3.2.2. REACTIVOS

- Sulfato de cobre pentahidratado BP/USP.
- Solución salina fisiológica 0.9 % (p/v).
- Agua destilada.
- Técnica histológica:
 - Solución de Formaldehído al 10 %
 - Etanol al 70 %, 80 %, 96 % y 100 %
 - Xilol
 - Resina
 - Parafina
 - Colorante eosina-hematoxilina
- Determinación de Bilirrubina:
 - Reactivo A: solución acuosa de benzoato de cafeína 0.13 mol/L, tamponada y estabilizada.

- Reactivo B: solución de ácido sulfanílico 29 mmol/L y ácido clorhídrico 0.17 mol/L.
- Reactivo C: solución de nitrito de sodio 0.07 mol/L.
- Determinación de Aspartato Aminotransferasa (TGO) y de Alanina Aminotransferasa (TGP):
 - Reactivo A: 2-oxoglutarato, nicotinamina adenina dinucleótido reducido (NADH), malato deshidrogenasa (MDH) y lactato deshidrogenasa (LDH).
 - Reactivo B: Solución de buffer TRIS pH 7.8. con L-aspartato.
- Determinación de Proteínas Totales:
 - Reactivo A: complejo EDTA/Cu 13 mmol/L en hidróxido de sodio 875 mmol/L y alquil aril poliéter (AAP).
- Determinación de Albúmina:
 - Reactivo A: Solución de BCG 0,3 mmol/L, buffer acetato 0,1 mmol/L y polioxietilén lauril éter 0,9 g/L.
- Determinación de Fosfatasa Alcalina:
 - Reactivo A: solución de buffer DEA (dietanolamina), conteniendo sales de magnesio.
 - Reactivo B: solución conteniendo p-nitrofenil fosfato (p-NFF)

3.2.3. EQUIPOS

- Balanza analítica Marca METTLER TOLEDO Laboratory Balance Modelo AL204.
- Termohigrómetro Marca RADIOSHACK Modelo 63-1032.
- Analizador Bioquímico Marca Emperor Modelo EMP-168.
- Centrífuga Marca HETTICH Modelo ROTOFIX 32A.

- Baño María Marca Memmer.
- Cronómetro Marca RHYTHM.
- Pipetas Marca Transferpette (BRAND) de 10 μ L, 100 μ L y 1000 μ L
- Microscopio óptico Marca OLYMPUS Modelo CX21LED

3.3. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

3.3.1. ALOJAMIENTO Y ALIMENTACIÓN

Se utilizaron jaulas como alojamiento para reunir pequeños grupos del mismo sexo y dosis, siendo 4 el máximo número de ocupantes por jaula. La temperatura en la sala de experimentación fue de un promedio de 22 ° C (\pm 3 ° C). La iluminación fue artificial, con una secuencia de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Para la alimentación, se empleó alimento balanceado para ratas proveniente de la Universidad Nacional Agraria de la Molina (UNALM) con un suministro ilimitado de agua destilada ⁽⁴²⁾ (Ver Anexo IV [*Figura 1: Alojamiento y alimentación de animales de experimentación*]).

3.3.2. DOSIS

Se administraron 2 tipos de dosis. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la ingesta diaria admisible (IDA) de cobre en seres humanos es de 10 mg/día ⁽⁴⁴⁾, y de acuerdo a la US Environmental Protection Agency, la DL₅₀ del sulfato de cobre en ratas fue reportada como 450 mg/Kg de peso ⁽⁴⁵⁾. Según la Agency for Toxic Substance and Disease Registry, el LOAEL del cobre es de 30 mg Cu⁺²/Kg/día ⁽⁴⁶⁾. Debido a esto se administraron dosis por encima del IDA pero por debajo del LOAEL.

Grupo 1. Control

Grupo 2. 12.5 mg Cu⁺²/Kg/día

Grupo 3. 25 mg Cu⁺²/Kg/día

- La dosis fue administrada por vía oral Ad. Libitum ⁽⁴²⁾.

La dosis fue calculada de acuerdo a la concentración del Sulfato de Cobre Pentahidratado de la siguiente manera:

Partiendo de una dosis de 12.5 mg Cu⁺²/Kg/día menor al LOAEL y superior al IDA. Además, tomando en cuenta que una rata promedio es de 200 g, entonces:

$$\begin{array}{l} 12.5 \text{ mg} \text{ ----- } 1 \text{ Kg} \\ \mathbf{2.5 \text{ mg} \text{ ----- } \mathbf{0.2 \text{ Kg}}} \end{array}$$

Como la dosis es **ad libitum**, es administrada en el agua de bebida. El promedio de agua que bebe una rata es de aproximadamente 20 mL diarios ⁽⁴¹⁾. Entonces se debe administrar 2.5 mg de Cu⁺² en 20 mL de agua.

Pero el Cu administrado será en forma de sal hidratada.

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} = 249.69$

Entonces:

Dosis 1

$$\begin{array}{l} 63.546 \text{ g de Cu}^{+2} \text{ ----- } 249.69 \text{ g de CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} \\ \mathbf{2.5 \text{ mg de Cu}^{+2} \text{ ----- } \mathbf{9.82 \text{ mg de CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}}} \end{array}$$

Por lo tanto se debe disolver 9.82 mg de la sal hidratada en 20 mL de agua.

Dosis 2

La dosis 2 debe ser el doble de la dosis 1. Pero el peso de una rata promedio es de 200 g, entonces:

25 mg ----- 1 Kg

5 mg ----- 0.2 Kg

Cantidad en sal hidratada:

63.546 g de Cu^{+2} ----- 249.69 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

5 mg de Cu^{+2} ----- 19.64 mg de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Por lo tanto se debe disolver 19.64 mg de la sal hidratada en 20 mL de agua.

3.3.3. OBSERVACIONES

Los animales fueron revisados diariamente, preferiblemente a la misma hora, teniendo en cuenta el período agudo de los efectos previstos tras la administración. El estado clínico de los animales fue también registrado. Estas observaciones se hicieron fuera de la jaula de alojamiento. Los signos anotados incluyeron cambios en la piel, pelo, ojos, membranas mucosas, presencia de secreciones y excreciones y actividad neurovegetativa. También fueron registrados los cambios en la marcha, postura y respuesta a la manipulación. Los animales fueron pesados cada 7 días durante todo el período que duró el experimento ⁽⁴²⁾ (Ver Anexo IV [*Figura 2: Observación de comportamiento de animales en experimentación*]).

3.3.4. BIOQUÍMICA CLÍNICA

Se realizaron exámenes bioquímicos mensualmente, después de los primeros tres meses de administración de cobre, tanto a hembras como a machos. Se tomaron las muestras de sangre de los animales sacrificados ⁽⁴²⁾.

Se evaluaron los siguientes parámetros bioquímicos: transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, albúminas, globulinas y proteínas totales. Los resultados de los análisis de los datos se compararon mediante el método estadístico ANOVA.

3.3.5 AUTOPSIA

Todos los animales en el estudio fueron sometidos a una autopsia macroscópica, en la cual se expuso al animal a un medio saturado con éter. Una vez sedado, se colocó sobre una tabla de disección y se realizó un corte longitudinal a nivel del abdomen del animal. Luego de ello, con la ayuda de unas pinzas y tijeras se distendieron las vísceras entéricas visualizándose el hígado ⁽⁴³⁾. Este se extrajo y se colocó en un recipiente conteniendo una solución de formol al 10 % para su preservación (Ver Anexo IV [*Figura 5: Autopsia del animal de experimentación*]).

3.3.6. HISTOPATOLOGÍA

Se realizó un estudio histopatológico del hígado evaluándose el nivel de degeneración, necrosis e inflamación en las muestras obtenidas. El procesamiento de muestras histológicas fue realizado en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Loayza y los resultados fueron analizados en el Laboratorio de Investigación y Desarrollo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

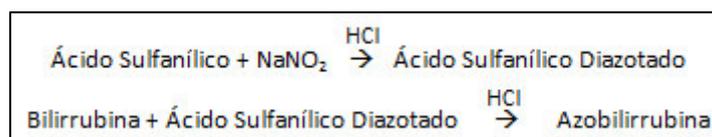
3.4. TÉCNICA OPERATORIA

Las pruebas bioquímicas se llevaron a cabo en el Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos (SAAAC) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM. Se utilizaron Kits de reactivos de diagnóstico de Wiener Lab. para la determinación de la actividad de transaminasas, fosfatasa alcalina y la concentración de bilirrubina, albúminas, globulinas y proteínas.

3.4.1. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINA ⁽⁴⁷⁾.

3.4.1.1. Fundamento

La técnica operatoria consiste en la reacción entre el ácido sulfanílico diazotado (producido por la reacción entre el ácido sulfanílico y el nitrito de sodio) con la bilirrubina, formando azobilirrubina de un color entre rojizo y violeta, la cual se lee en el espectrofotómetro de absorción visible a 520 nm. La bilirrubina directa reacciona con dicho reactivo diazotado, mientras que para determinar la bilirrubina indirecta es necesario agregar benzoato de cafeína a la solución. La intensidad del color producido es directamente proporcional a la cantidad de bilirrubina total producida (bilirrubina directa más indirecta).



3.4.1.2. Interferencias

La principal interferencia es la hemólisis moderada o intensa de la muestra, lo cual interfiere en la reacción, dando como resultado valores de bilirrubina falsamente incrementados. Por otro lado se debe proteger tanto la muestra como los estándares de la luz, ya que la luz solar directa puede destruir hasta un 50 % de la bilirrubina presente en el suero en un período de una hora.

3.4.1.3. Método Operatorio

	Blanco	Bilirrubina Directa	Bilirrubina Total
Muestra (Suero)	200 µL	200 µL	200 µL
Agua destilada	2.5 µL	2.5 µL	-
Reactivo A*	-	-	2.5 µL
Reactivo B**	200 µL	-	-
Reactivo C***	-	200 µL	200 µL

* Solución acuosa de benzoato de cafeína 0.13 mol/L, tamponada y estabilizada.

** Solución de ácido sulfanílico 29 mmol/L y ácido clorhídrico 0.17 mol/L.

*** Solución de nitrito de sodio 0.07 mol/L.

- Se mezclan inmediatamente todos los tubos por inmersión.
- Leer en el espectrofotómetro a 530 nm, luego de 5 minutos exactos.
- Se pueden hacer las lecturas entre 4 y 15 minutos, excepto la bilirrubina que debe ser leída a los 5 minutos exactos, ya que de ser leído antes puede

haber resultados por debajo de lo real, y de ser leído después, pueden haber resultados por encima de lo real.

- Se calcula la concentración de bilirrubina total con la siguiente ecuación:

$$B \text{ Total (mg/L)} = (B \text{ Total} - \text{Blanco}) \times f$$

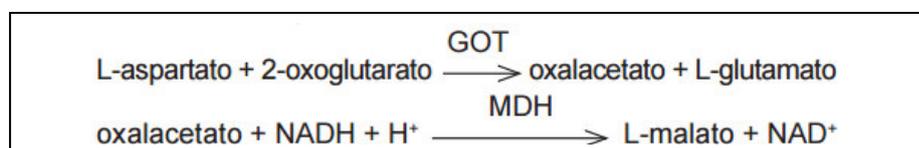
$$B \text{ Directa (mg/L)} = (B \text{ Directa} - \text{Blanco}) \times f$$

$$B \text{ Libre (indirecta)} = B \text{ Total} - B \text{ Directa}$$

El factor colorimétrico (f) debe calcularse con la bilirrubina estándar.

3.4.2. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA DETERMINACIÓN DE ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (GOT) MÉTODO CINÉTICO UV OPTIMIZADO (IFCC) ⁽⁴⁸⁾.

3.4.2.1. Fundamento



3.4.2.2. Interferencias

Muestras hemolisadas. No se observan interferencias por bilirrubina hasta 30 mg/dL, ni triglicéridos hasta 500 mg/dL. La hemoglobina interfiere significativamente aumentando los resultados debido a la presencia de TGO en los eritrocitos.

3.4.2.3. Método Operatorio

A 30-37 °C:

	Blanco	Desconocido
Reactivo A*	2 mL	2mL
Muestra (suero o plasma)	-	200 µL

*Reactivo A reconstituido: 2-oxoglutarato, nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) y lactato deshidrogenasa (LDH); disueltos en solución buffer TRIS pH 7,5 (a 30 °C) conteniendo L-alanina.

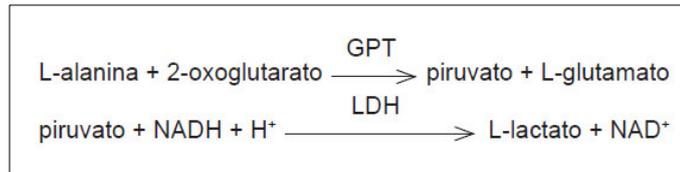
- Se mezcla inmediatamente e inicia el cronómetro.
- Leer la absorbancia (a 340 nm) inicial luego de 1 minuto y luego a los 1, 2 y 3 minutos de la primera lectura.
- Se calcula la diferencia promedio de las absorbancias ($\Delta A/\text{min}$), restando cada lectura de la anterior y promediando los valores.
- Cálculo de TGO:

$$\text{TGO (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times \text{factor}$$

$$\text{factor}_{(30-37\text{ }^\circ\text{C})} = 1.746$$

3.4.3. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA DETERMINACIÓN DE ALANINA AMINOTRANSFERASA (GPT) MÉTODO CINÉTICO UV OPTIMIZADO (IFCC) ⁽⁴⁹⁾.

3.4.3.1. Fundamento



3.4.3.2. Interferencias

Las muestras con hemólisis visible o intensa producen valores falsamente aumentados por lo que no deben ser usados. Por otro lado, las muestras de pacientes hemodializados o con hipovitaminosis u otras patologías asociadas con deficiencia de piridoxal fosfato producen valores falsamente disminuidos.

3.4.3.3. Método Operatorio

A 30-37 °C:

	Blanco	Desconocido
Reactivo A*	0.8 mL	0.8 mL
Muestra	-	100 µL
Preincubar y luego agregar:		
Reactivo B**	0.20 mL	0.20 mL

* Solución de buffer TRIS pH 7,8 conteniendo L-aspartato.

** Solución conteniendo 2-oxoglutarato, nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH), malato deshidrogenasa (MDH) y lactato deshidrogenasa (LDH).

- Se mezcla inmediatamente e inicia el cronómetro.
- Leer la absorbancia inicial (a 340 nm) luego de 90 segundos y luego a los 1, 2 y 3 minutos de la primera lectura.
- Se calcula la diferencia promedio de las absorbancias ($\Delta A/\text{min}$).
- Cálculo de GPT:

$$\text{GPT (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times \text{factor}$$

$$\text{factor}_{(30-37\text{ }^\circ\text{C})} = 1.740$$

3.4.4. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA DETERMINACIÓN DE PROTEÍNAS TOTALES MÉTODO COLORIMÉTRICO ⁽⁵⁰⁾.

3.4.4.1. Fundamento

Los enlaces peptídicos de las proteínas reaccionan con el ión cúprico, en medio alcalino, para dar un complejo color violeta con máximo de absorción a 540 nm, cuya intensidad es proporcional a la concentración de proteínas totales en la muestra.

3.4.4.2. Interferencias

No se observa interferencia por bilirrubina hasta 100 mg/L, ni hemólisis ligera y en ningún caso se presenta turbiedad por quilomicrones.

3.4.4.3. Método Operatorio

En tres tubos marcados B (Blanco), S (Standard) y D (Desconocido), colocar:

	Blanco	Standard	Desconocido
Calibrador / Suero Patrón	-	20 uL	-
Muestra (suero)	-	-	20 uL
Reactivo A*	2,0 mL	2,0 mL	2,0 mL

*Reactivo A: complejo EDTA/Cu 13 mmol/L en hidróxido de sodio 875 mmol/L y alquil aril poliéter (AAP).

- Mezclar con varilla. Incubar durante 15 minutos a 37 °C.
- Leer en espectrofotómetro a 540 nm, llevando a cero con el blanco de reactivo.
- Los cálculos se realizan como sigue:

$$\text{Proteínas totales (g/dL)} = D \times f$$

$$f = \frac{\text{P.T (g/dL)}^*}{S}$$

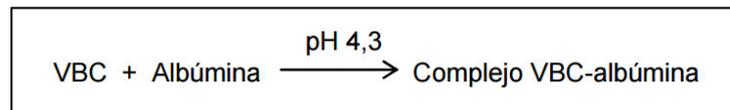
S

*Concentración de proteínas totales en el **Calibrador** o **Suero Patrón**.

3.4.5. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA MÉTODO COLORIMÉTRICO ⁽⁵¹⁾.

3.4.5.1. Fundamento

La albúmina reacciona a pH ácido con el Verde de Bromocresol (VBC: 3,3',5,5'-tetrabromo cresolsulfon ftaleína), dando un cambio de color de amarillo verdoso a verde azulado, el cual es leído en el espectrofotómetro a 625 nm. La intensidad del color es proporcional a la cantidad de albúmina en el suero.



3.4.5.2. Interferencias

El suero debe encontrarse libre de hemólisis y puede conservarse 3 días en refrigeración (2-10 °C) o una semana en congelación (- 4 °C). Por otro lado, se ha demostrado que la ampicilina interfiere con los compuestos VBC.

3.4.5.3. Método Operatorio

	Blanco	Standard	Desconocido
Suero Patrón	-	10 µL	-
Muestra	-	-	10 µL
Reactivo A*	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL

*Solución de VBC 0,3 mmol/L, buffer acetato 0,1 mmol/L y polioxietilén lauril éter 0,9 g/L.

- Se mezclan los 3 tubos y se mantienen por 10 minutos a una temperatura de 15-28 °C.
- Se lee en el espectrofotómetro a 625 nm.
- Cálculo de Albúmina en suero

$$\frac{\text{Abs. desconocida}}{\text{Abs. Estándar}} \times \text{Conc. de Estd.} = \text{Albúmina} \left(\frac{\text{g}}{\text{dL}} \right)$$

Abs.= Absorbancia

3.4.6. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA DETERMINACIÓN DE FOSFATASA ALCALINA MÉTODO CINÉTICO OPTIMIZADO (DGKC Y SSCC) ⁽⁵²⁾.

3.4.6.1. Fundamento

La fosfatasa alcalina (ALP o monoéster ortofosfórico fosfohidrolasa, EC. 3.1.3.1.) hidroliza al p-nitrofenilfosfato (p-NFF), que es incoloro, produciendo fosfato y p-nitrofenol a pH alcalino. La velocidad de aparición del anión p-nitrofenolato (amarillo) a 405 nm, es proporcional a la actividad enzimática de la muestra.

3.4.6.2. Interferencia

No se observan interferencias por bilirrubina hasta 16 mg/dL, lípidos hasta 1000 mg/dL de triglicéridos, ni heparina hasta 50 UI/mL. Asimismo, hemólisis moderadas (hasta 200 mg/dL) no producen interferencias pero hemólisis muy intensas pueden producir variaciones en los resultados.

3.4.6.3. Método Operatorio

	Blanco	Desconocido
Reactivo A*	1,0 mL	1,0 mL

Muestra (suero o plasma heparinizado)	-	10 μ L
Preincubar unos minutos. Luego agregar:		
Reactivo B**	0,25 mL	0,25 mL
Mezclar inmediatamente y disparar simultáneamente el cronómetro.		

*Buffer DEA (dietanolamina), conteniendo sales de magnesio.

** Solución de p-nitrofenil fosfato (p-NFF)

- Esperar 20 segundos y leer la absorbancia inicial a 405 nm.
- Registrar la absorbancia luego de 1, 2 y 3 minutos de la primera lectura.
- Determinar la diferencia promedio de Absorbancia/min ($\Delta A/\text{min}$), restando cada lectura de la anterior y promediando los valores. Utilizar este promedio para los cálculos.

- Cálculo de los resultados:

$$\text{Fosfatasa alcalina (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 6.812$$

IV. RESULTADOS

TABLA N° 1
DISTRIBUCIÓN DE PESOS DE LOS CONTROLES, DOSIS 1 Y DOSIS 2
(MACHOS Y HEMBRAS) A LO LARGO DEL ESTUDIO

Control	Jun-15	Jul-15	Ago-15	Sept-15	Oct-15	Nov-15
Media M	258,80	366,90	396,58	398,65	403,25	404,96
Media H	205,20	268,52	285,75	291,82	300,05	308,69
Dosis 1	Jun-15	Jul-15	Ago-15	Sept-15	Oct-15	Nov-15
Media M	210,00	353,04	378,04	376,21	379,90	389,91
Media H	163,34	258,75	264,71	269,92	276,70	279,79
Dosis 2	Jun-15	Jul-15	Ago-15	Sept-15	Oct-15	Nov-15
Media M	249,27	347,46	369,96	376,06	380,25	379,40
Media H	186,93	238,65	232,37	245,29	253,58	256,75
P*	0,99	0,93	0,90	0,70	0,89	0,80

*ANOVA

GRÁFICO N° 1: MEDIA DE PESOS DE LOS CONTROLES, DOSIS 1 Y DOSIS 2 (MACHOS) A LO LARGO DEL ESTUDIO.

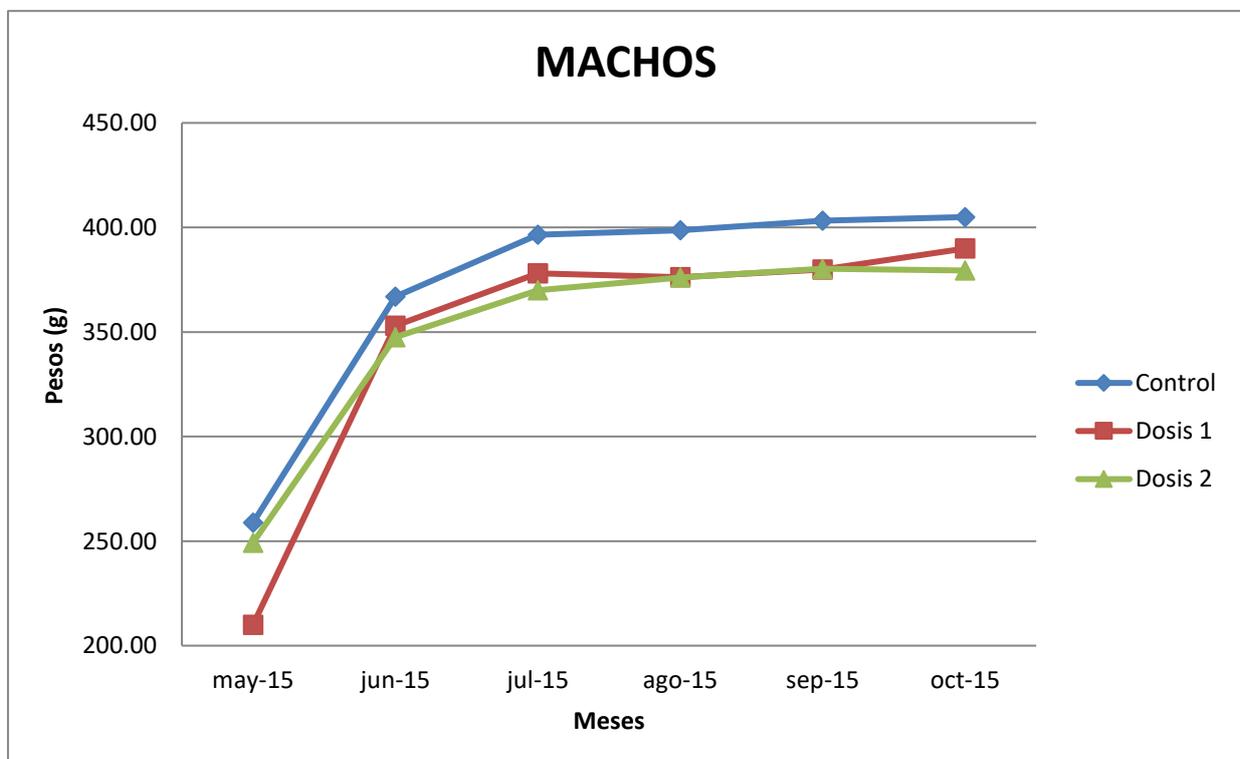
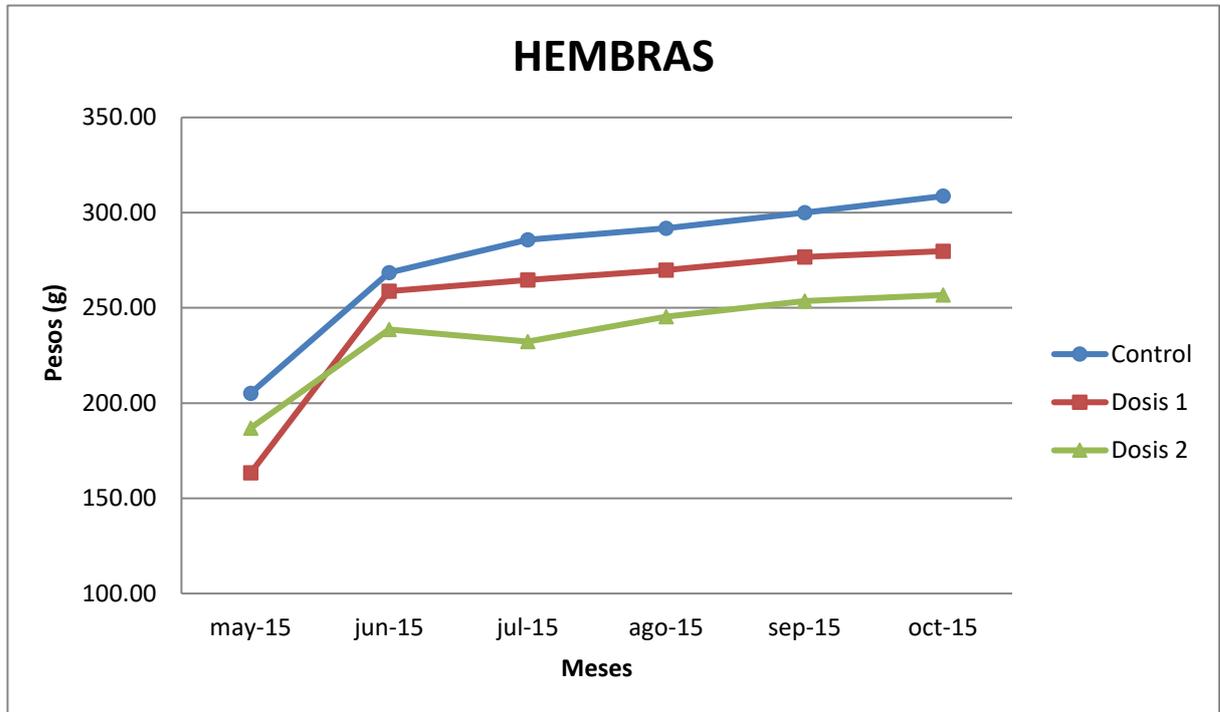


GRÁFICO N° 2: MEDIA DE PESOS DE LOS CONTROLES, DOSIS 1 Y DOSIS 2 (HEMBRAS) A LO LARGO DEL ESTUDIO.



RESULTADOS BIOQUÍMICOS (VER ANEXO II)**TABLA N° 2****COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA TOTAL SEGÚN GÉNERO**

	N	Media	Desviación estándar	P*
Hembra	12	0,69	0,48	0,29
Macho	12	0,52	0,30	

*ANOVA

Se aprecia que la media de la BT en ratas hembras es 0,69 mg/dL \pm 0,48 y en ratas machos la media de la BT es 0,52 mg/dL \pm 0,3. No se encontraron diferencias significativas $p > 0,05$.

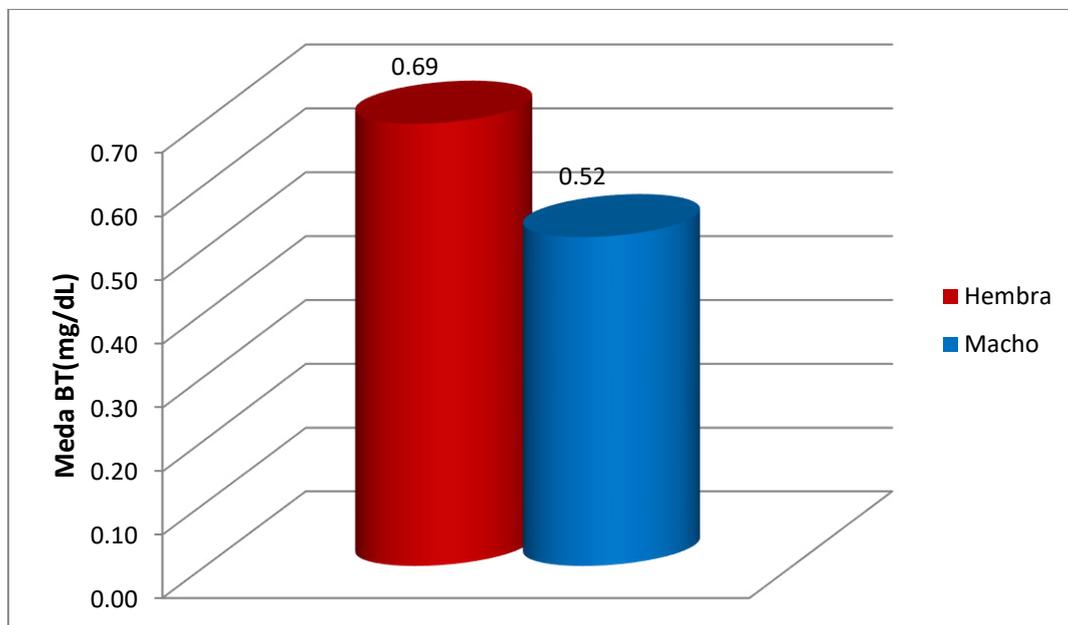
GRÁFICO N° 3: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA BILIRRUBINA TOTAL SEGÚN GÉNERO.

TABLA N° 3

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA TOTAL DE LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

		N	Media	Desviación estándar	P*
Toma 1	Control	2	0,16	0,04	0,38
	Dosis 1	2	0,25	0,11	
	Dosis 2	2	0,15	0,01	
Toma 2	Control	2	0,97	0,28	0,51
	Dosis 1	2	0,58	0,18	
	Dosis 2	2	0,75	0,41	
Toma 3	Control	2	0,41	0,18	0,14
	Dosis 1	2	0,98	0,32	
	Dosis 2	2	0,50	0,09	
Toma 4	Control	2	0,89	0,42	0,33
	Dosis 1	2	0,44	0,32	
	Dosis 2	2	1,22	0,54	

*ANOVA

No se encontraron diferencias significativas según toma 1, 2, 3 y 4 para el grupo control, dosis 1 y dosis 2.

GRÁFICO N° 4: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA TOTAL DE LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2.

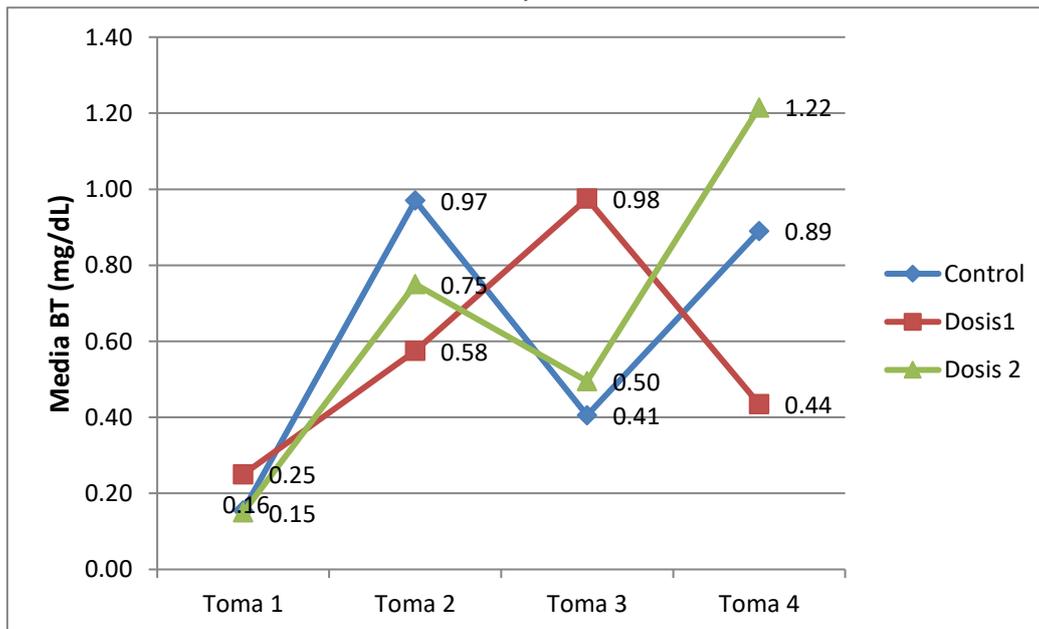


TABLA N° 4

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA DIRECTA SEGÚN GÉNERO

	N	Media	Desviación estándar	P*
Hembra	12	0,163	0,162	0,944
Macho	12	0,158	0,122	

*ANOVA

Se aprecia que la media de la BD en ratas hembras es 0,163 mg/dL \pm 0,162 y en ratas machos la media de la BD es 0,158 mg/dL \pm 0,122. No se encontraron diferencias significativas $p > 0,05$.

GRÁFICO N° 5: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA DIRECTA SEGÚN GÉNERO

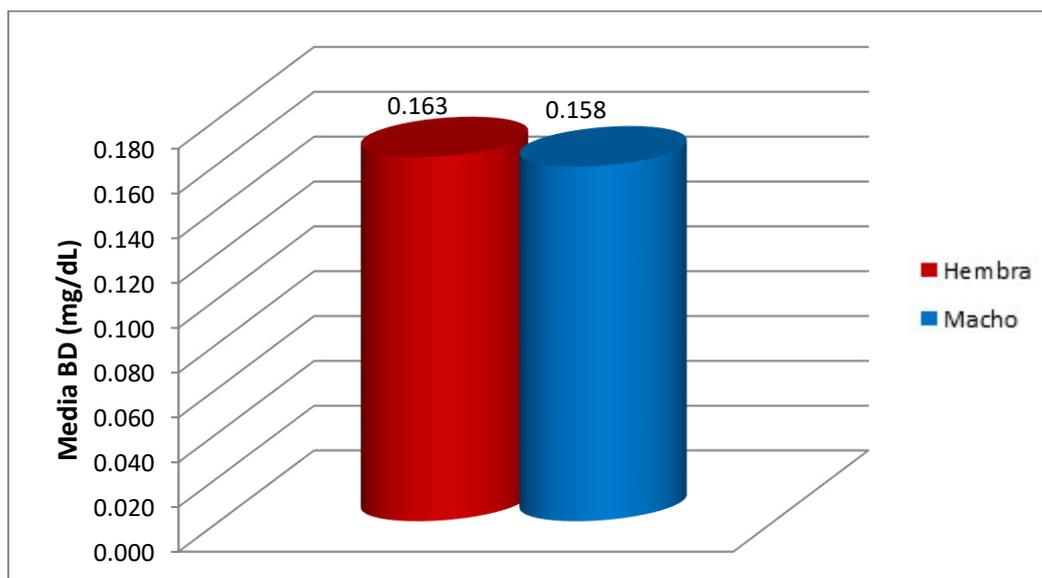


TABLA N° 5

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA DIRECTA DE LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

		N	Media	Desviación estándar	P*
Toma 1	Control	2	0,07	0,01	0,44
	Dosis 1	2	0,08	0,02	
	Dosis 2	2	0,06	0,01	
Toma 2	Control	2	0,18	0,08	0,99
	Dosis 1	2	0,18	0,04	
	Dosis 2	2	0,19	0,05	
Toma 3	Control	2	0,08	0,04	0,64
	Dosis 1	2	0,22	0,26	
	Dosis 2	2	0,09	0,03	
Toma 4	Control	2	0,20	0,00	0,08
	Dosis 1	2	0,11	0,01	
	Dosis 2	2	0,50	0,20	

*ANOVA

No se encontraron diferencias significativas según toma 1, 2, 3 y 4 por el control, dosis 1 y dosis 2.

GRÁFICO N° 6: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA DIRECTA DE LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2.

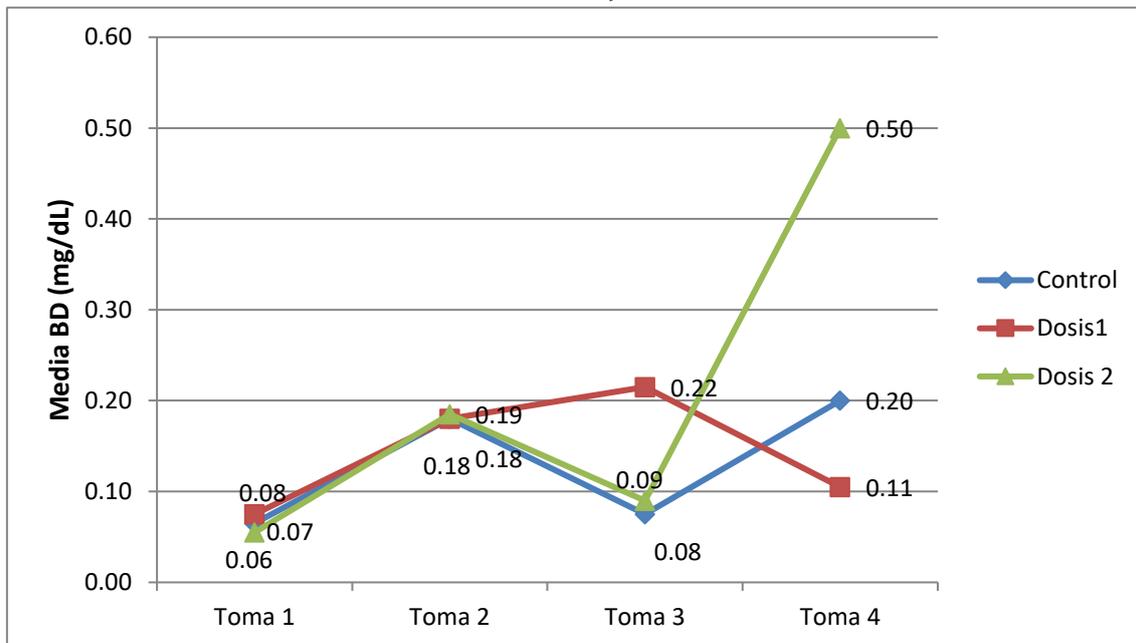


TABLA N° 6

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA INDIRECTA SEGÚN GÉNERO

	N	Media	Desviación estándar	P*
Hembra	12	0,53	0,39	0,19
Macho	12	0,36	0,23	

*ANOVA

Se aprecia que la media de la BI en ratas hembras es 0,53 mg/dL \pm 0,39 y en ratas machos la media de la BI es 0,36 mg/dL \pm 0,23. No se encontraron diferencias significativas $p > 0,05$.

GRÁFICO N° 7: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA INDIRECTA SEGÚN GÉNERO.

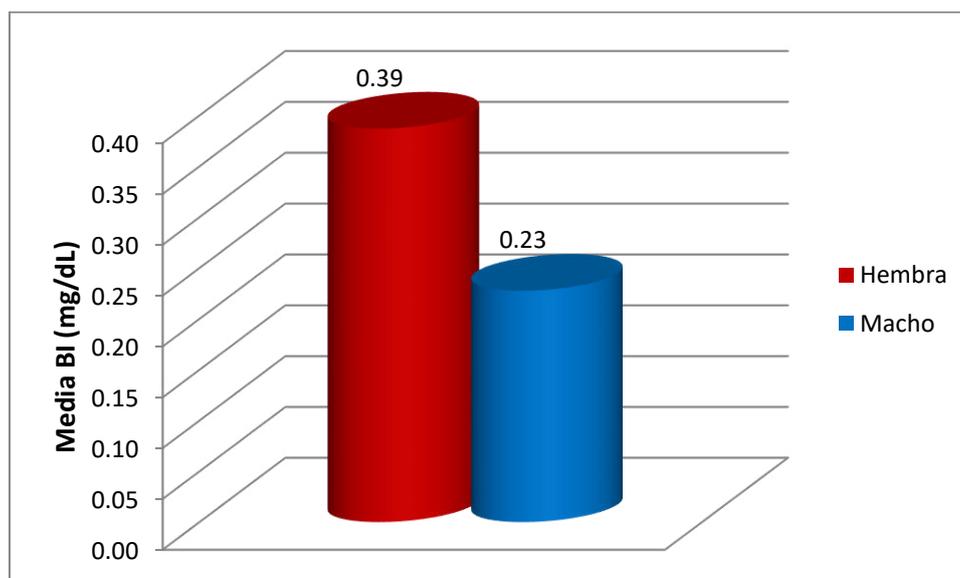


TABLA N° 7

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA INDIRECTA DE LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

		N	Media	Desviación estándar	P*
Toma 1	Control	2	0,09	0,03	0,55
	Dosis 1	2	0,18	0,13	
	Dosis 2	2	0,10	0,01	
Toma 2	Control	2	0,79	0,20	0,40
	Dosis 1	2	0,40	0,13	
	Dosis 2	2	0,57	0,36	
Toma 3	Control	2	0,33	0,14	0,50
	Dosis 1	2	0,76	0,58	
	Dosis 2	2	0,41	0,06	
Toma 4	Control	2	0,69	0,42	0,56
	Dosis 1	2	0,33	0,31	
	Dosis 2	2	0,72	0,35	

*ANOVA

No se encontraron diferencias significativas según toma 1, 2, 3 y 4 por el control, dosis 1 y dosis 2.

GRÁFICO N° 8: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE BILIRRUBINA INDIRECTA DE LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2.

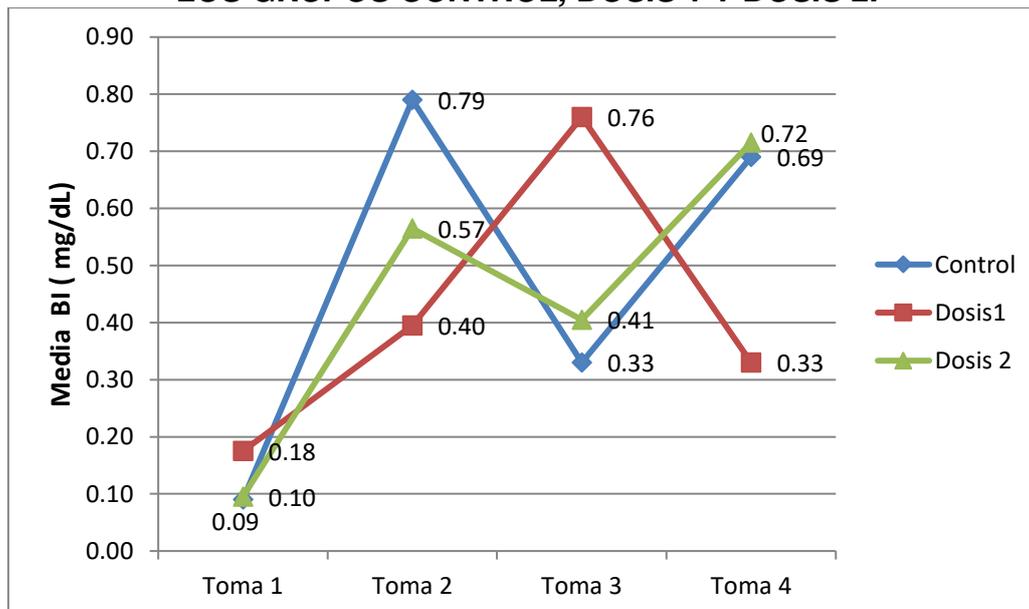


TABLA N° 8

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (TGO) SEGÚN GÉNERO

	N	Media	Desviación estándar	P*
Hembra	12	128,4	42,4	0,82
Macho	12	124,7	39,7	

*ANOVA

Se aprecia que la media de la TGO en ratas hembras es 128,4 U/L \pm 42,4 y en ratas machos la media de la TGO es 124,7 U/L \pm 39,7. No se encontraron diferencias significativas $p > 0,05$.

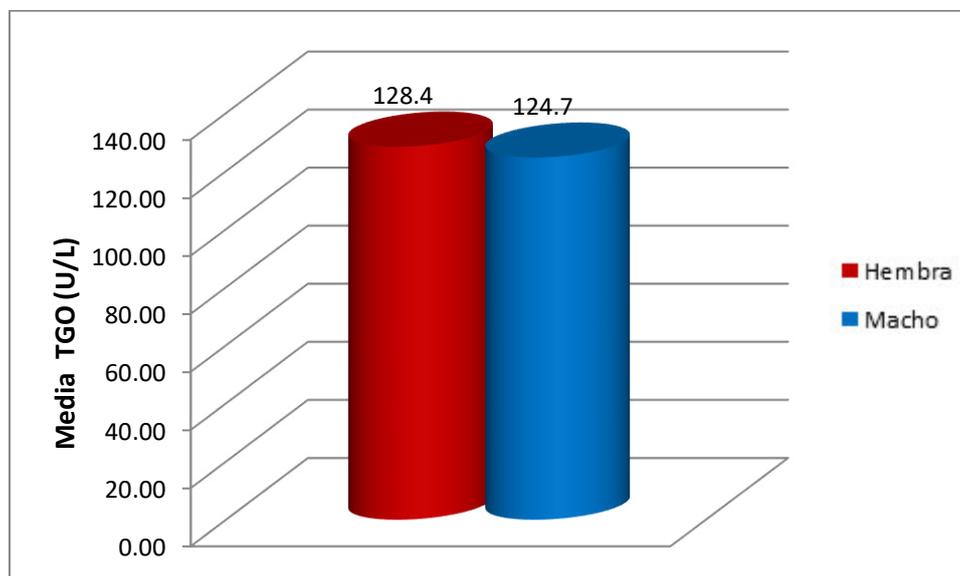
GRÁFICO N° 9: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (TGO) SEGÚN GÉNERO.

TABLA N° 9
COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (TGO) EN
LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

		N	Media	Desviación estándar	P*	Prueba de Tukey		
						Control	Dosis1	Dosis 2
Toma 1	Control	2	95,60	4,24	0,75			
	Dosis 1	2	96,35	7,42				
	Dosis 2	2	88,75	16,33				
Toma 2	Control	2	95,85	9,55	0,08			
	Dosis 1	2	97,75	10,82				
	Dosis 2	2	130,70	12,16				
Toma 3	Control	2	148,10	29,56	0,04			
	Dosis 1	2	201,65	2,76				p=0,04**
	Dosis 2	2	127,55	3,18				
Toma 4	Control	2	133,25	50,98	0,78			
	Dosis 1	2	169,60	27,86				
	Dosis 2	2	133,65	76,86				

*ANOVA ; **Prueba de Tukey

De la tabla se aprecia que en la toma 3, la dosis 1 es mayor **estadísticamente significativo** que la dosis 2 ($p < 0,05$).

GRÁFICO N° 10: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (TGO) EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2.

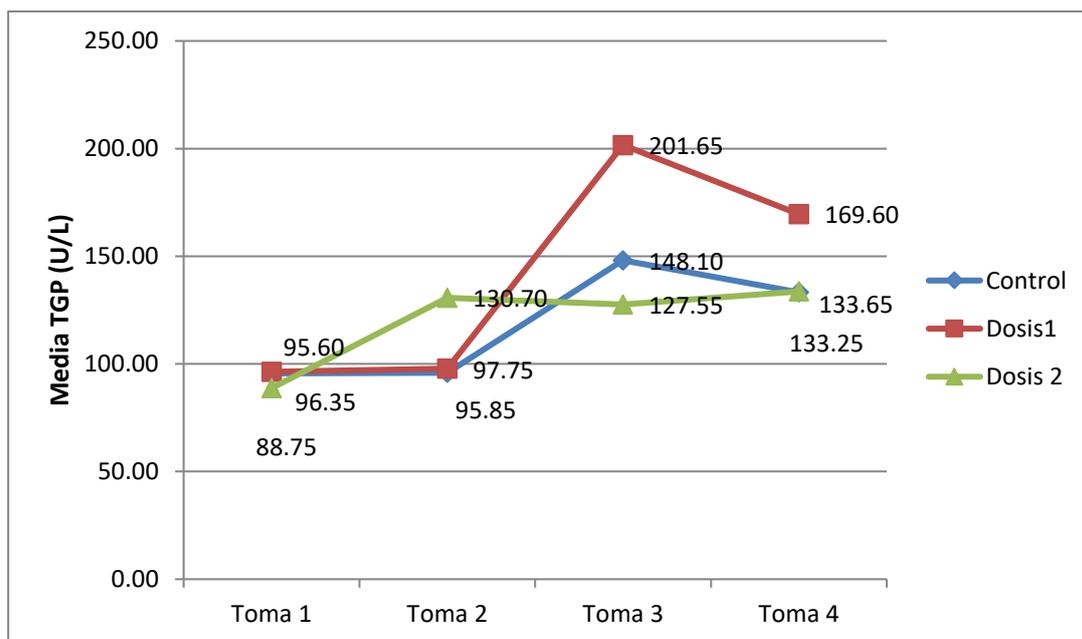


TABLA N° 10

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA ALANINA AMINOTRANSFERASA (TGP) SEGÚN GÉNERO

	N	Media	Desviación estándar	P*
Hembra	12	84,3	55,9	0,38
Macho	12	67,5	34,7	

*ANOVA

Se aprecia que la media de la TGP en ratas hembras es 84,3 U/L \pm 55,9 y en ratas machos la media de la TGP es 67,5 U/L \pm 34,7. No se encontraron diferencias significativas $p > 0,05$.

GRÁFICO N° 11: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA ALANINA AMINOTRANSFERASA (TGP) SEGÚN GÉNERO.

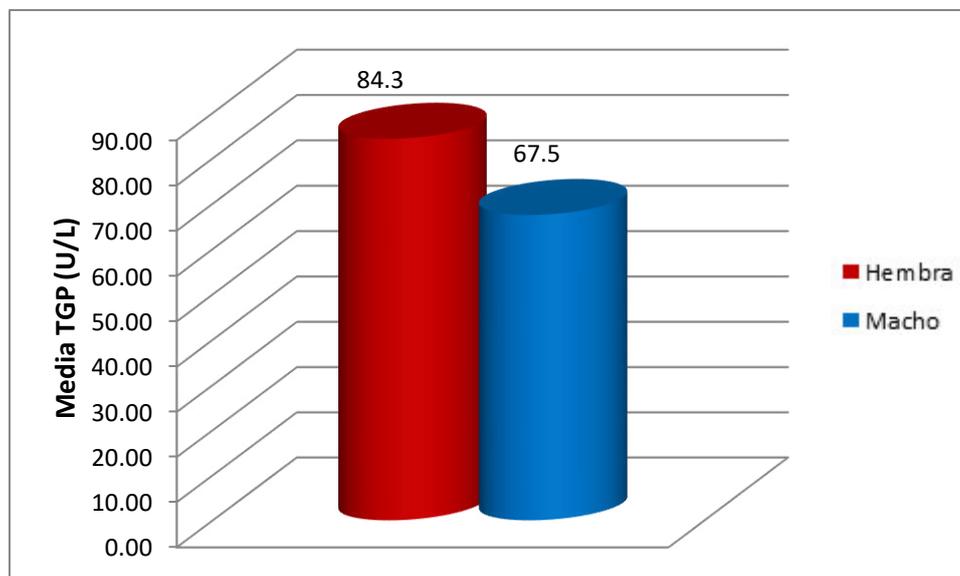


TABLA N° 11
COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ALANINA AMINOTRANSFERASA (TGP) EN
LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

		N	Media	Desviación estándar	P*
Toma 1	Control	2	40,90	5,52	0,93
	Dosis 1	2	41,70	17,25	
	Dosis 2	2	35,90	23,76	
Toma 2	Control	2	73,35	23,26	0,18
	Dosis 1	2	53,05	1,91	
	Dosis 2	2	86,85	3,89	
Toma 3	Control	2	83,95	1,06	0,44
	Dosis 1	2	153,30	101,82	
	Dosis 2	2	72,40	15,56	
Toma 4	Control	2	116,80	58,97	0,63
	Dosis 1	2	56,80	18,67	
	Dosis 2	2	95,95	84,36	

*ANOVA

No se encontraron diferencias significativas según toma 1, 2, 3 y 4 por el control, dosis 1 y dosis 2.

GRÁFICO N° 12: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ALANINA AMINOTRANSFERASA (TGP) EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2.

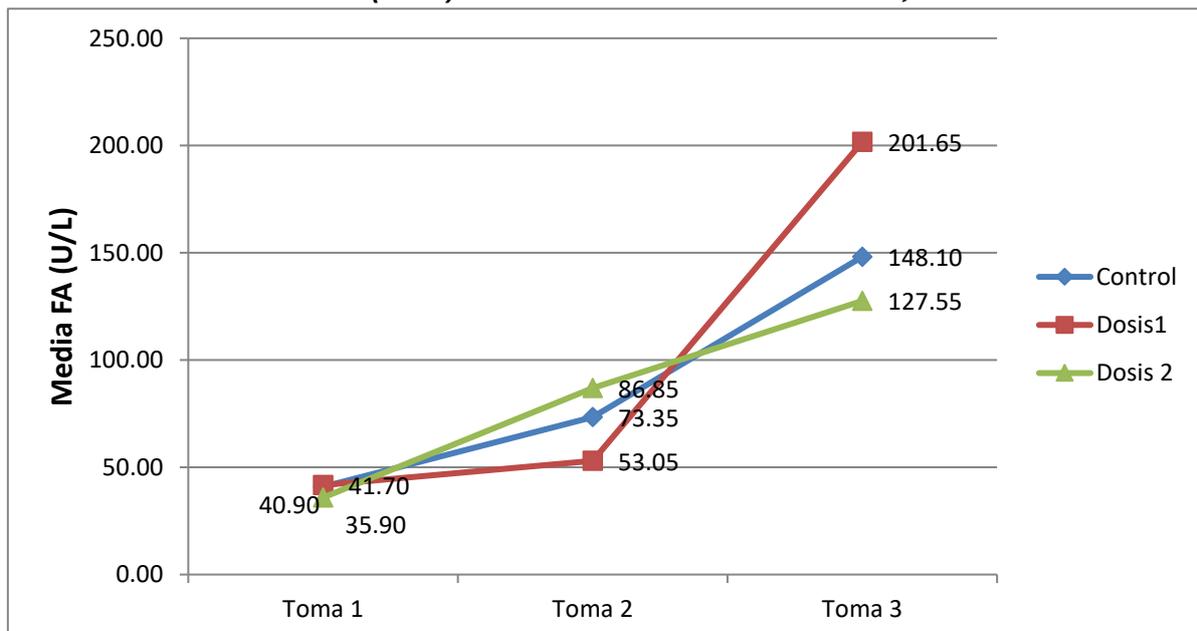


TABLA N° 12

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE FOSFATASA ALCALINA SEGÚN GÉNERO

	N	Media	Desviación estándar	P*
Hembra	12	300,96	154,99	0,94
Macho	12	297,53	97,84	

*ANOVA

Se aprecia que la media de FA en ratas hembras es 300,96 U/L \pm 154,99 y en ratas machos la media de la FA es 297,53 U/L \pm 97,84. No se encontraron diferencias significativas $p > 0,05$.

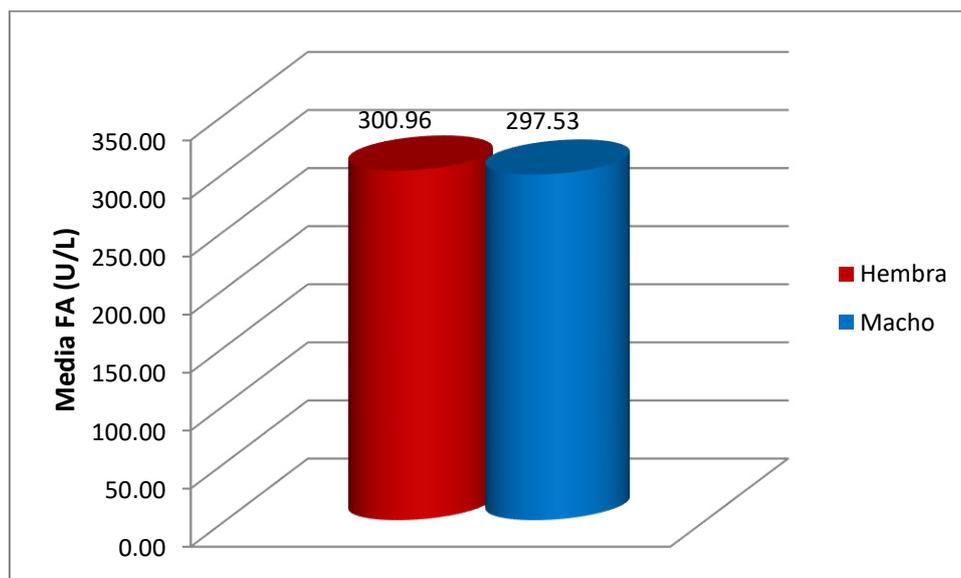
GRÁFICO N° 13: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE FOSFATASA ALCALINA SEGÚN GÉNERO.

TABLA N° 13

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE FOSFATASA ALCALINA EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

		N	Media	Desviación estándar	P*
Toma 1	Control	2	219,05	27,22	0,38
	Dosis 1	2	218,75	91,99	
	Dosis 2	2	458,55	277,96	
Toma 2	Control	2	331,75	131,59	0,82
	Dosis 1	2	361,95	105,43	
	Dosis 2	2	280,25	148,42	
Toma 3	Control	2	246,10	74,81	0,89
	Dosis 1	2	229,85	3,32	
	Dosis 2	2	224,85	23,41	
Toma 4	Control	2	328,30	211,71	0,63
	Dosis 1	2	426,65	171,19	
	Dosis 2	2	264,90	47,52	

*ANOVA

No se encontraron diferencias significativas según toma 1, 2, 3 y 4 por el control, dosis 1 y dosis 2.

GRÁFICO N° 14: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE FOSFATASA ALCALINA EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

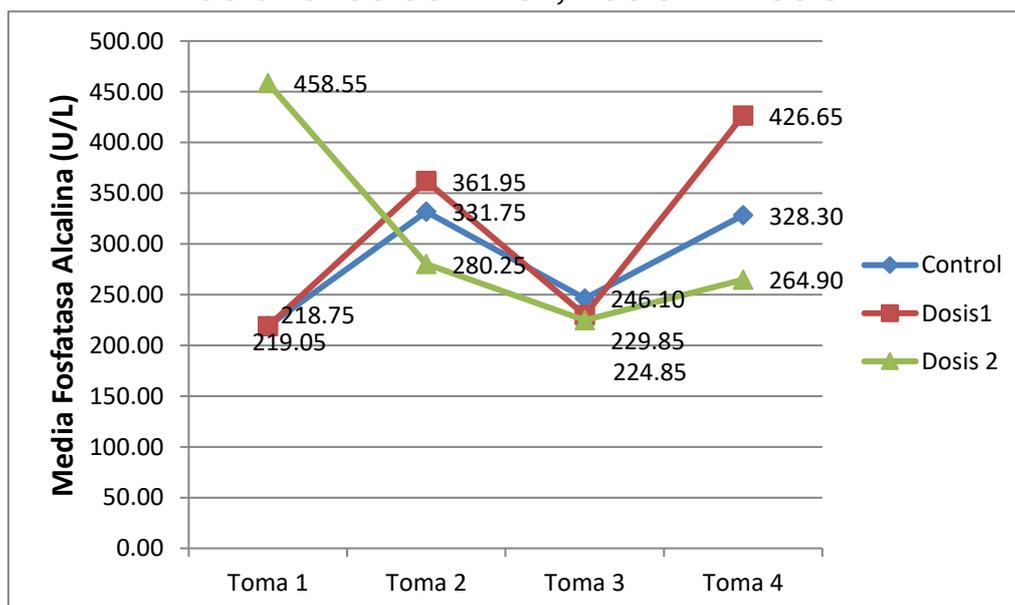


TABLA N° 14

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA PROTEÍNAS TOTALES SEGÚN GÉNERO

	N	Media	Desviación estándar	P*
Hembra	12	6,46	0,66	0,43
Macho	12	6,68	0,73	

*ANOVA

Se aprecia que la media de Proteínas Totales en ratas hembras es 6,46 mg/dL \pm 0,66 y en ratas machos la media de la Proteínas Totales es 6,68 mg/dL \pm 0,73. No se encontraron diferencias significativas $p > 0,05$.

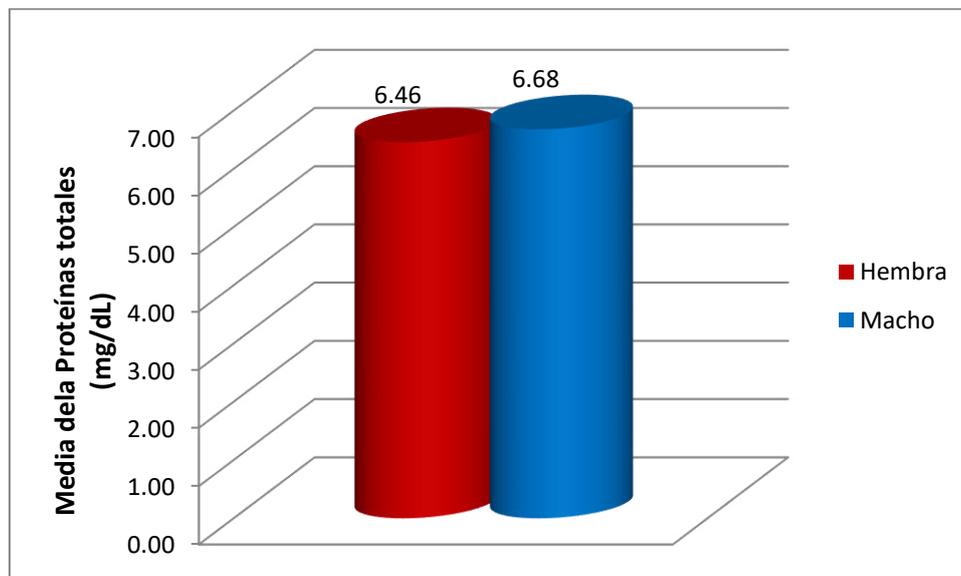
GRÁFICO N° 15: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA PROTEÍNAS TOTALES SEGÚN GÉNERO DE LAS RATAS.

TABLA N° 15

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE PROTEINAS TOTALES EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

		N	Media	Desviación estándar	P*
Toma 1	Control	2	6,51	0,11	0,61
	Dosis 1	2	7,42	1,07	
	Dosis 2	2	6,53	1,27	
Toma 2	Control	2	6,88	1,46	0,84
	Dosis 1	2	6,36	0,71	
	Dosis 2	2	6,83	0,30	
Toma 3	Control	2	5,76	0,49	0,23
	Dosis 1	2	6,41	0,61	
	Dosis 2	2	7,06	0,66	
Toma 4	Control	2	6,47	0,36	0,45
	Dosis 1	2	6,46	0,23	
	Dosis 2	2	6,15	0,03	

*ANOVA

No se encontraron diferencias significativas según toma 1, 2, 3 y 4 por el control, dosis 1 y dosis 2.

GRÁFICO N° 16: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE PROTEINAS TOTALES EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2.

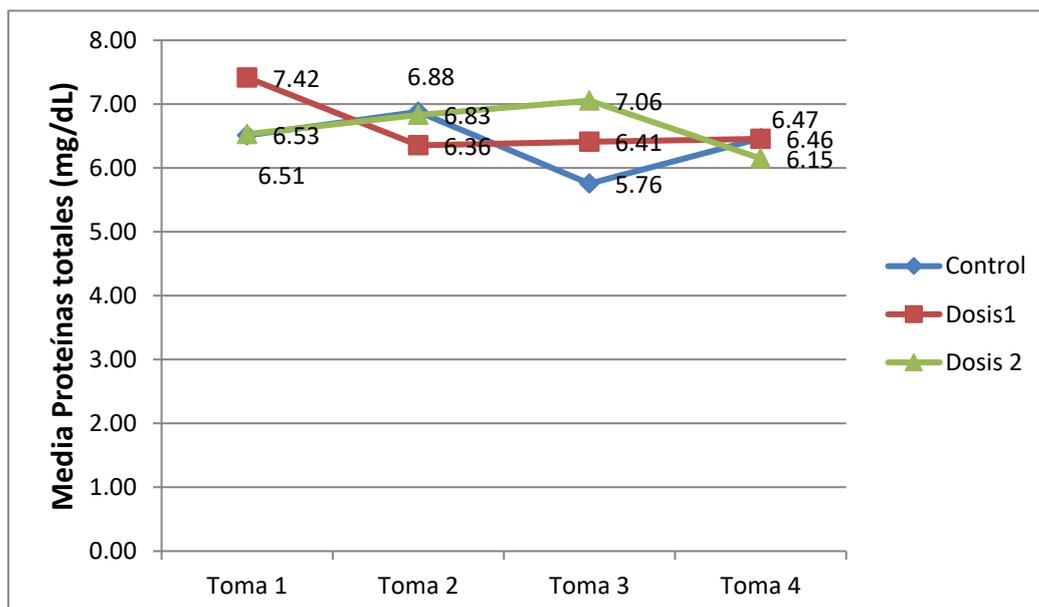


TABLA N° 16

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE GLOBULINAS SEGÚN GÉNERO

	N	Media	Desviación estándar	P*
Hembra	12	2,01	0,71	0,10
Macho	12	2,46	0,55	

*ANOVA

Se aprecia que la media de globulinas en ratas hembras es 2,01 mg/dL \pm 0,71 y en ratas machos la media de globulinas es 2,46 mg/dL \pm 0,55. No se encontraron diferencias significativas $p > 0,05$.

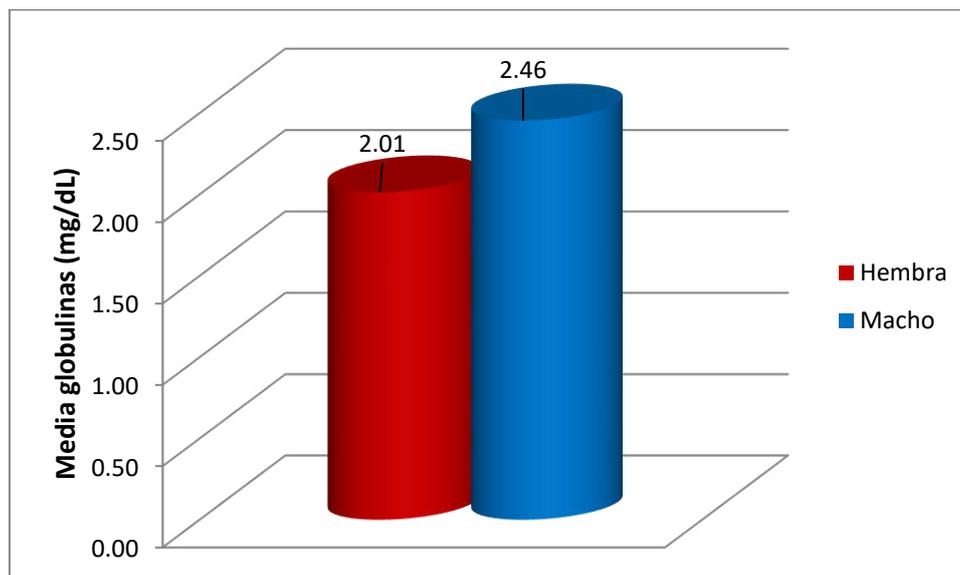
GRÁFICO N° 17: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE GLOBULINAS SEGÚN GÉNERO.

TABLA N° 17

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE GLOBULINAS EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

		N	Media	Desviación estándar	P*
Toma 1	Control	2	2,17	0,29	0,74
	Dosis 1	2	2,84	1,27	
	Dosis 2	2	2,58	0,63	
Toma 2	Control	2	1,60	1,23	0,78
	Dosis 1	2	1,34	0,80	
	Dosis 2	2	1,95	0,05	
Toma 3	Control	2	1,91	0,45	0,34
	Dosis 1	2	2,82	0,79	
	Dosis 2	2	2,62	0,19	
Toma 4	Control	2	2,42	0,35	0,46
	Dosis 1	2	2,43	0,03	
	Dosis 2	2	2,17	0,11	

*ANOVA

No se encontraron diferencias significativas según toma 1, 2, 3, y 4 por el control, dosis 1 y dosis 2.

GRÁFICO N° 18: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE GLOBULINAS EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2.

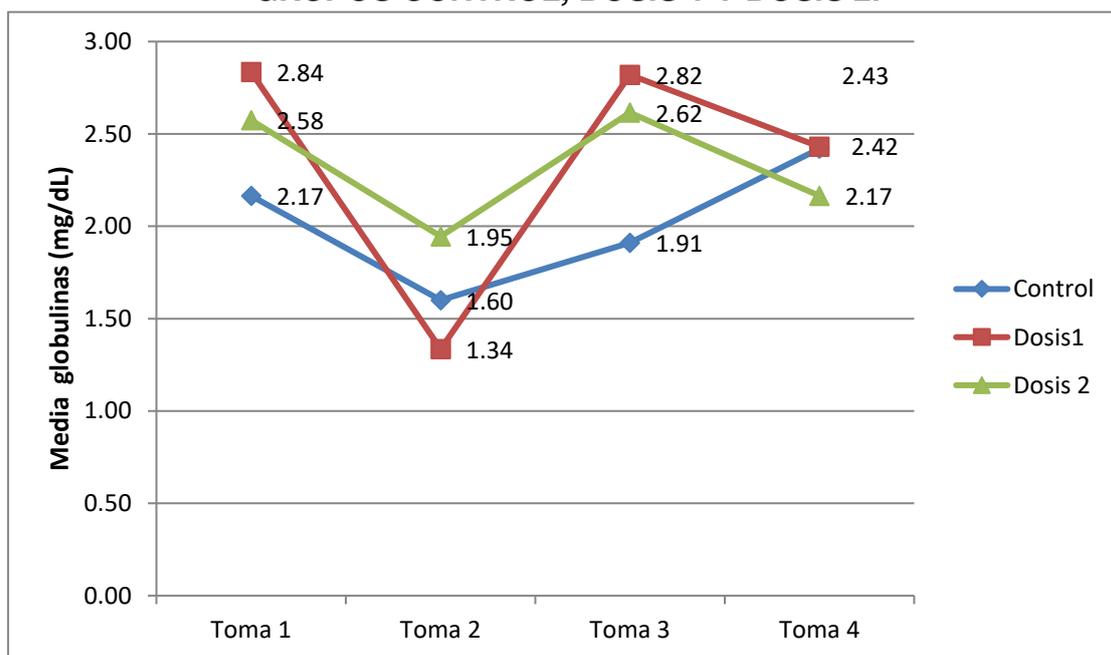


TABLA N° 18

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ALBÚMINA SEGÚN GÉNERO DE LAS RATAS

	N	Media	Desviación estándar	P*
Hembra	12	4,44	0,52	0,34
Macho	12	4,22	0,58	

*ANOVA

Se aprecia que la media de Albúmina en ratas hembras es 4,44 mg/dL \pm 0,52 y en ratas machos la media de Albúmina es 4,22 mg/dL \pm 0,58. No se encontraron diferencias significativas $p > 0,05$.

GRÁFICO N° 19: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ALBÚMINA SEGÚN GÉNERO DE LAS RATAS.

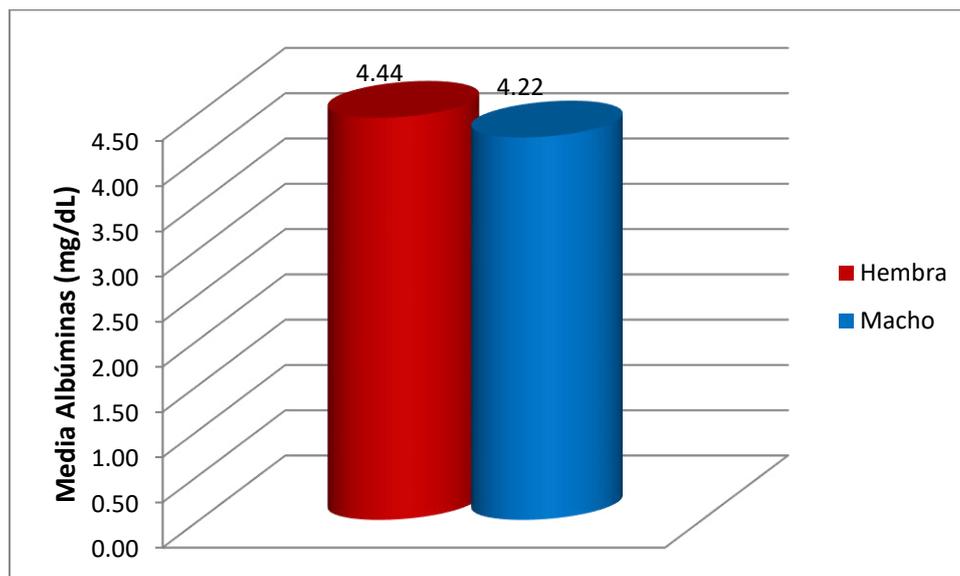


TABLA N° 19

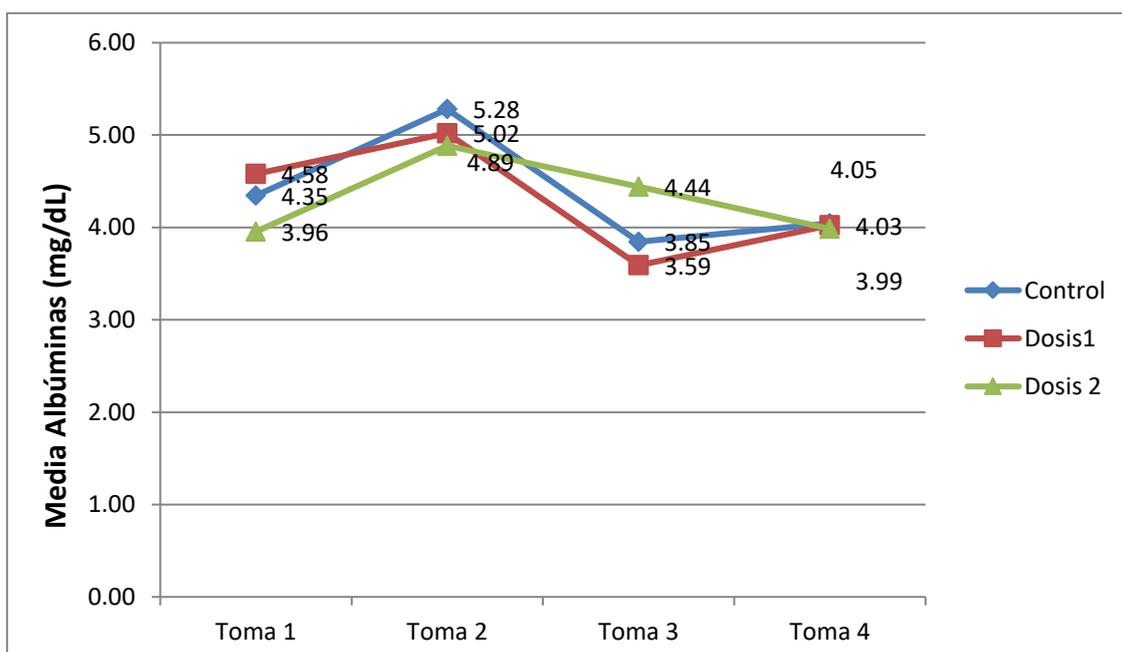
COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ALBÚMINA EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2

		N	Media	Desviación estándar	P*
Toma 1	Control	2	4,35	0,40	0,47
	Dosis 1	2	4,58	0,20	
	Dosis 2	2	3,96	0,64	
Toma 2	Control	2	5,28	0,23	0,27
	Dosis 1	2	5,02	0,08	
	Dosis 2	2	4,89	0,25	
Toma 3	Control	2	3,85	0,04	0,12
	Dosis 1	2	3,59	0,18	
	Dosis 2	2	4,44	0,47	
Toma 4	Control	2	4,05	0,01	0,89
	Dosis 1	2	4,03	0,21	
	Dosis 2	2	3,99	0,08	

*ANOVA

No se encontraron diferencias significativas según toma 1, 2, 3, y 4 por el control, dosis 1 y dosis 2.

GRÁFICO N° 20: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE ALBÚMINA EN LOS GRUPOS CONTROL, DOSIS 1 Y DOSIS 2



RESULTADOS HISTOLÓGICOS

FIGURA N° 2: SECCIONES DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN TODOS LOS GRUPOS EN EL CUARTO MES DE ESTUDIO.

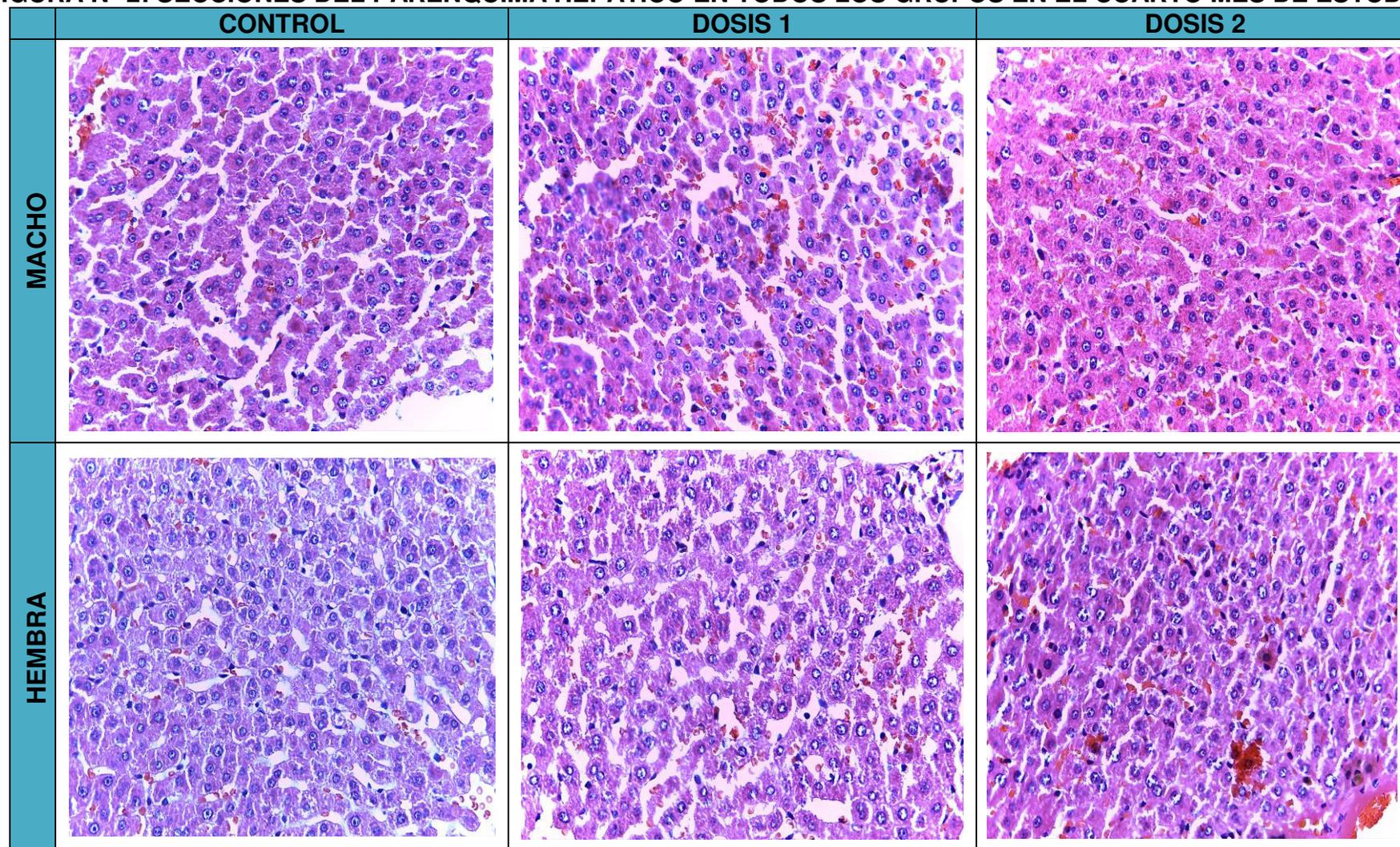


TABLA N° 20: SECCIONES DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN TODOS LOS GRUPOS EN EL CUARTO MES DE ESTUDIO.

DESCRIPCIÓN	<p>Macho: <u>No se observan alteraciones histológicas.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.</p> <p>Hembra: <u>Moderada degeneración turbia.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos.</p>	<p>Macho: <u>No se observan alteraciones histológicas.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.</p> <p>Hembra: <u>Moderada degeneración turbia.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos.</p>	<p>Macho: <u>No se observan alteraciones histológicas.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.</p> <p>Hembra: <u>Moderada degeneración turbia.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos.</p>
--------------------	--	--	--

FIGURA N° 3: SECCIONES DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN TODOS LOS GRUPOS EN EL QUINTO MES DE ESTUDIO.

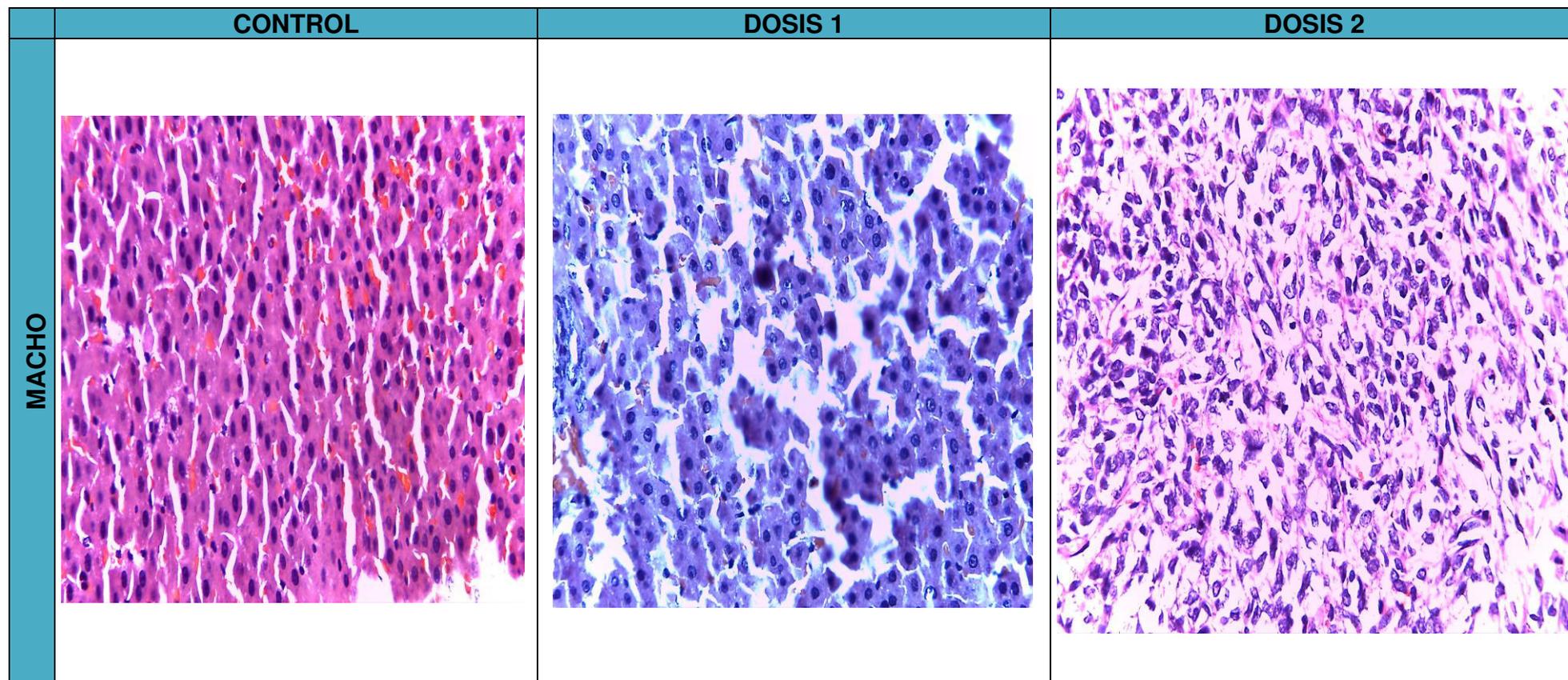


FIGURA N° 4: SECCIONES DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN TODOS LOS GRUPOS EN EL QUINTO MES DE ESTUDIO.

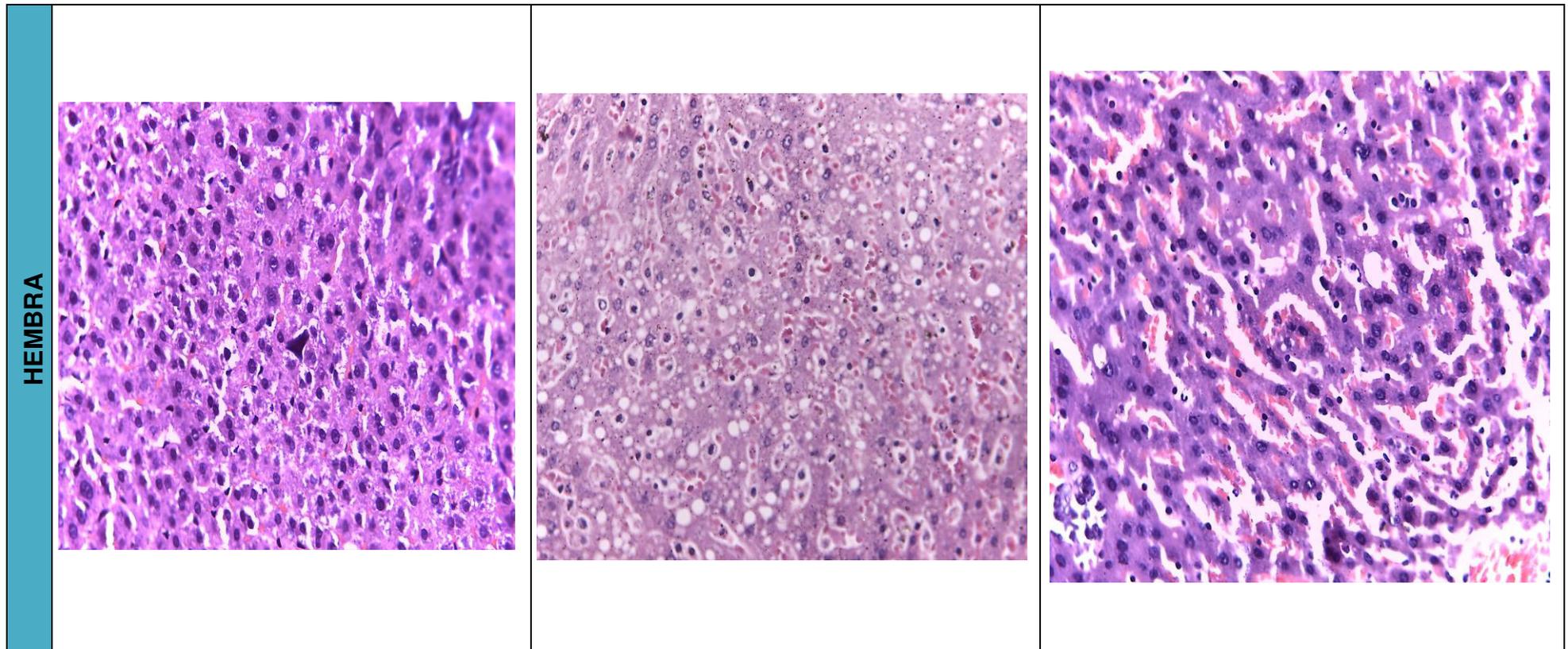


TABLA N° 21: SECCIONES DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN TODOS LOS GRUPOS EN EL QUINTO MES DE ESTUDIO.

DESCRIPCIÓN	<p>Macho: <u>No se observan alteraciones histológicas.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.</p> <p>Hembra: <u>Moderada degeneración turbia.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos.</p>	<p>Macho: <u>No se observan alteraciones histológicas.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.</p> <p>Hembra: <u>Moderada degeneración grasa.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración grasa) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos.</p>	<p>Macho: <u>Carcinoma hepático.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón histológico y celular atípico a la arquitectura hepática. La organización de las células pierde su disposición acordonada invadiendo las áreas vasculares. Las células se muestran, estrelladas, fusiformes e irregulares con escaso citoplasma. Los núcleos muestran formas, tamaños y bordes irregulares y los nucléolos se ven en un número de 2 a 3.</p> <p>Hembra: <u>Moderada necrosis coagulativa.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un proceso de muerte celular la cual se caracteriza por la presencia de núcleos picnóticos y en cariólisis, sin verse afectado la estructura tisular, no se ha perjudicado la organización de cordones celulares propios del parénquima).</p>
--------------------	--	--	--

FIGURA N° 5: SECCIONES DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN TODOS LOS GRUPOS EN EL SEXTO MES DE ESTUDIO.

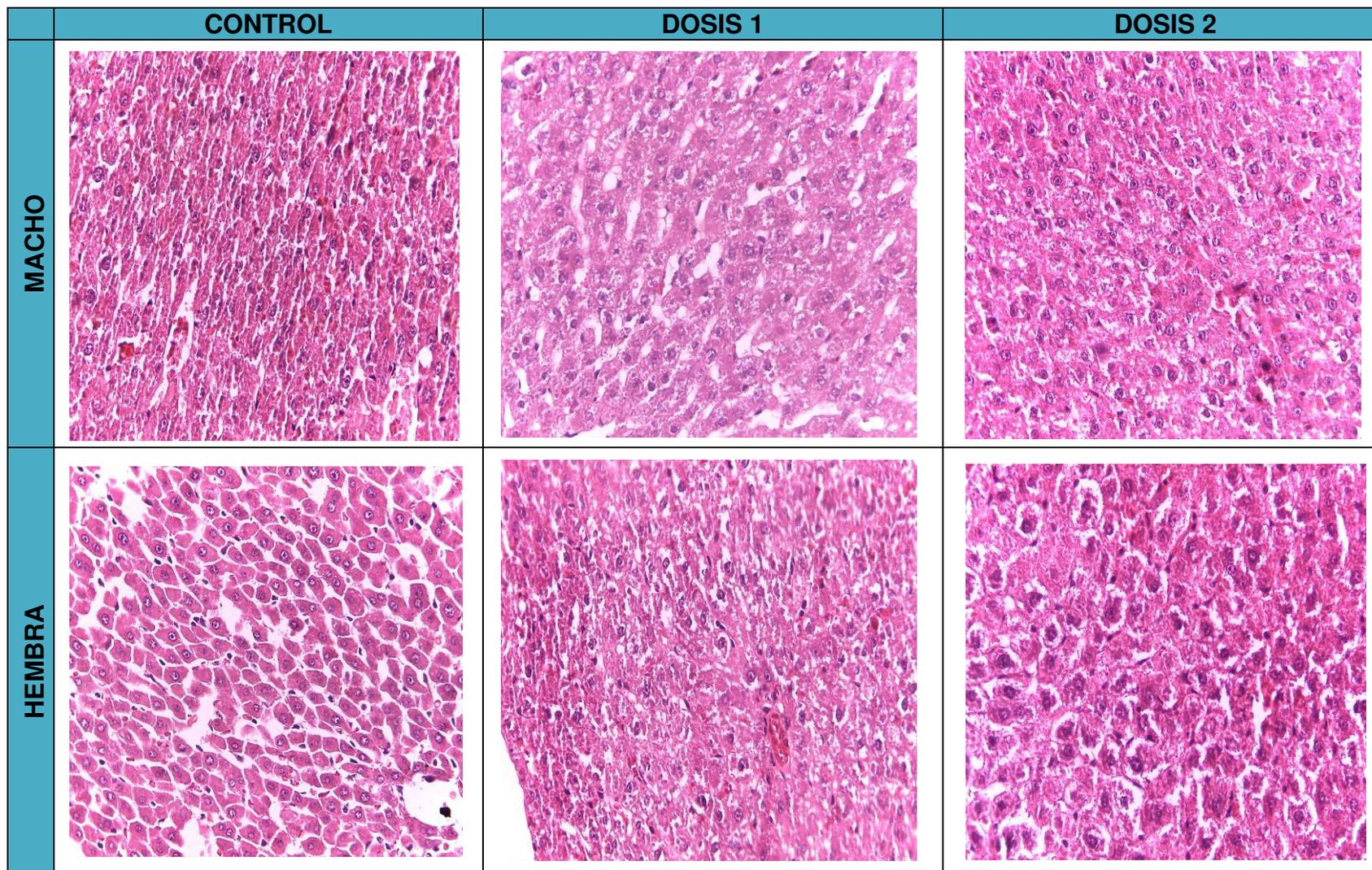


TABLA N° 22: SECCIONES DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN TODOS LOS GRUPOS EN EL SEXTO MES DE ESTUDIO.

DESCRIPCIÓN	<p>Macho: <u>No se observan alteraciones histológicas.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.</p> <p>Hembra: <u>Moderada degeneración turbia.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos.</p>	<p>Macho: <u>Moderada degeneración hidrópica.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo, en el cual se observa el aumento de agua intracelular (degeneración hidrópica). Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos. También se logra observar una proporción menor al 50 % de células que presentan degeneración turbia.</p> <p>Hembra: <u>Moderada degeneración hidrópica.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo, en el cual se observa el aumento de agua intracelular (degeneración hidrópica). Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos. También se logra observar una proporción menor al 50 % de células que presentan degeneración turbia.</p>	<p>Macho: <u>Moderada degeneración hidrópica.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo, en el cual se observa el aumento de agua intracelular (degeneración hidrópica). Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos. También se logra observar una proporción menor al 50 % de células que presentan degeneración turbia.</p> <p>Hembra: <u>Moderada degeneración hidrópica.</u> Las secciones a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo, en el cual se observa el aumento de agua intracelular (degeneración hidrópica). Esta alteración afecta a casi un 50 % de la población de células observadas en diferentes campos. También se logra observar una proporción menor al 50 % de células que presentan degeneración turbia.</p>
--------------------	--	--	--

TABLA N° 23: RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS (ANEXO III).

	Sexo	Grupo	Congestión	Edema	Degeneración			Necrosis			Inflamación				Neoplasia	
					Tu	Hi	Gr	Co	Li	Ca	Se	Su	Li	Gr	Carcinoma	
1ra Toma (4to mes)	Machos	D1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		D2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hembras	D1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		D2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		C	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2da Toma (5to mes)	Machos	D1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		D2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hembras	D1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		D2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		C	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3ra Toma (6to mes)	Machos	D1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		D2	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		C	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hembras	D1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		D2	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Grado	valor
Leve	1
Moderado	2
Severo	3

Degeneración	Abreviatura
Turbia	Tu
Hidrópica	Hi
Grasa	Gr

Necrosis	Abreviatura
Coagulativa	Co
Licuefactiva	Li
Caseosa	Ca

Inflamación	Abreviatura
Serosa	Se
Supurativa	Su
Linfocítica	Li
Granulomatosa	Gr

V. DISCUSIÓN

El presente estudio se llevó a cabo en las Cátedras de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con el fin de determinar el grado de daño hepático ocasionado por la ingesta crónica de sulfato de cobre por vía oral en ratas de la especie *Rattus norvegicus* de la cepa Holtzman.

Respecto al comportamiento de las ratas de los diferentes grupos Control, Dosis 1 (12.5 mg Cu⁺²/Kg/día) y Dosis 2 (25 mg Cu⁺²/Kg/día), no se observaron efectos en la actividad motora espontánea ni cambios conductuales significativos durante el presente estudio, lo cual se relaciona con la investigación realizada por Murphy y colaboradores ⁽⁵³⁾ en donde tampoco se evidenciaron alteraciones en la capacidad motora, de aprendizaje o la capacidad de reaprendizaje en ratas alimentadas con una dieta que contenía 23 mg Cu⁺²/Kg/Día como sulfato de cobre. Así mismo, el característico anillo corneal de Kayser-Fleischer ⁽⁵⁴⁾, producto de la acumulación de cobre en la córnea no se evidenció en los animales en experimentación de los grupos Dosis 1 y Dosis 2.

Los resultados de la variación de pesos, evidencian que existe una diferencia estadísticamente no significativa ($p < 0.05$) entre los sexos, y entre el Control, Dosis 1 y Dosis 2, tal como se evidencia en la Tabla N° 1 y Gráficos N° 1 y N° 2, lo cual difiere con lo planteado por la OMS ⁽¹⁵⁾, ya que no hubo una notable reducción en los pesos corporales de las ratas de la Dosis 1 y Dosis 2 con respecto al Control. Esto puede

deberse a la distribución desigual de alimentos, agua y a las condiciones ambientales a las que se expusieron los animales de experimentación.

En referencia a los análisis bioquímicos en sangre realizados a los animales en experimentación (Control, Dosis 1 y Dosis 2); donde se determinó la actividad de transaminasas (TGO y TGP), fosfatasa alcalina y las concentraciones de bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, proteínas totales, albúmina y globulinas, se observa que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los sexos ($p < 0.005$), comparándose las medias de cada parámetro evaluado presentados en las tablas N° 2, N° 4, N° 6, N° 8, N° 10, N° 12, N° 14, N° 16. Esto nos permite realizar un análisis de varianza (ANOVA) entre las ratas del Control, Dosis 1 y Dosis 2 indistintamente del sexo, demostrando que no existe una diferencia significativa de los valores obtenidos de la bioquímica sanguínea entre ambos sexos. Este hecho contrasta con el estudio presentado por Nederbragt H.⁽⁵⁵⁾ donde se evidencia la diferencia relacionada con el sexo en el metabolismo de una gran dosis de cobre, dándose el caso que los machos tienen a presentar mayor acumulación de cobre en el hígado, mientras que este elemento induce hemólisis en las hembras ya que la liberación de cobre de la sangre al hígado se ve disminuida.

De acuerdo a los resultados presentados en las tablas N° 3, N° 5 y N° 7 se observa que las medias de concentración de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta evidenciado en las ratas del Control, Dosis 1 y Dosis 2, presentan diferencias estadísticamente no significativas ($p < 0.05$). Asimismo, según Porras N, el rango de referencia de concentraciones normales de bilirrubina en *rattus norvegicus* es 0.18 mg/dL – 0.54 mg/dL de bilirrubina total, 0.04 mg/dL – 0.12 mg/dL de bilirrubina directa⁽⁵⁶⁾, que siendo comparado con los resultados obtenidos, se evidencia que las

concentraciones de bilirrubina obtenidas en la toma N°1 de las ratas del grupo Control, Dosis 1 y Dosis 2 se encuentran dentro del rango de referencia. Por otro lado, las tomas N° 2 y N° 4 se encuentran elevadas en las ratas del Control, Dosis 1 y Dosis 2, además de evidenciar una ligera elevación de bilirrubina en las muestras analizadas correspondientes a las ratas de la Dosis 1 durante la toma N° 3. Una elevación de las concentraciones de bilirrubina puede deberse a alteraciones hepatocelulares u obstrucciones biliares, asimismo se debe tomar en cuenta que podrían haberse presentado valores falsamente aumentados por hemólisis de las muestras de sangre obtenidas en el presente estudio ⁽⁴⁷⁾.

Con respecto a los resultados bioquímicos de Aspartato Aminotransferasa (TGO), se demuestra que, en la toma N° 3 las ratas de la Dosis 1 evidenciaron valores estadísticamente significativos mayores que los valores evidenciados en las ratas de la Dosis 2 ($p < 0,05$) de acuerdo a las pruebas de ANOVA y Tukey, lo cual se evidencia en la Tabla N° 9 y Gráfico N° 10. Esto indica que en la toma N° 3 de las ratas de la Dosis 1, existe un aumento de TGO estadísticamente significativo con respecto los valores presentados en las ratas de la Dosis 2. Así mismo, los valores elevados de TGO pueden estar relacionados con la degeneración turbia leve e hidrópica moderada que se evidencia a nivel hepático en las ratas de la Dosis 1, toma N° 3 de acuerdo a los resultados histológicos.

Los resultados evidenciados en la Tabla N° 11 y Gráfico N° 12 demostraron diferencias estadísticamente no significativas de las medias de la actividad de Alanina Aminotransferasa (TGP) entre las ratas del Control, Dosis 1 y Dosis 2. Sin embargo, cabe resaltar que, en los tres grupos, se encontraron medias por encima de los

valores de referencia en ratas (17-50 U/L) ⁽⁵⁶⁾ hallándose valores de hasta 153,30 U/L en las ratas de la Dosis 1. Los valores elevados de TGP pueden ser consecuencia de una hepatitis activa o el inicio de una hepatitis crónica ⁽⁴⁹⁾.

Los resultados bioquímicos evidenciados en la Tabla N° 13 y Gráfico N° 14, demuestran que la actividad de Fosfatasa Alcalina presenta diferencias estadísticamente no significativas entre el Control, Dosis 1 y Dosis 2. Por otro lado, los valores de Fosfatasa Alcalina encontrados en las ratas del Control y Dosis 1 se encuentran ligeramente por encima del límite superior de los valores referenciales para ratas (216 U/L) ⁽⁵⁷⁾, mientras que en las ratas de la Dosis 2 se encuentra muy por encima de dicho valor. Éstos resultados podrían indicar una relación directa entre el aumento de Fosfatasa Alcalina y la ingesta de cobre a la concentración de la Dosis 2. Así mismo, valores elevados de Fosfatasa Alcalina se relacionan con carcinomas metastásicos en hígado y hueso ⁽⁵²⁾ lo cual puede estar directamente vinculado con el carcinoma hepático hallado una de las ratas de la Dosis 2 durante la toma N° 2.

Respecto a los resultados mostrados en la tabla N° 15, se observa que las media de concentración de proteínas totales en sangre de las ratas del Control, Dosis 1 y Dosis 2 son estadísticamente similares con un nivel de significancia irrelevante ($p > 0.05$). Dándose el caso que los todos los valores obtenidos se encuentran dentro del rango normal 6.3 - 8.6 g/dL ⁽⁵⁸⁾.

Adicionalmente, los resultados descritos en la tabla N° 17 nos indican que los valores obtenidos de globulinas se encuentran dentro del rango normal 2.4 mg/dL – 3.9 mg/dL ⁽⁵⁸⁾ para las toma N° 1, N° 3 y N° 4 en los diferentes grupos de estudio, a

excepción de la toma N° 2, donde se observan valores significativamente menores a 2.4 mg/dL para las ratas del Control, Dosis 1 y Dosis 2. Cabe mencionar que la hipoglobulinemia puede indicar posibles hemorragias y enteropatías perdedoras de proteínas y con menor regularidad la insuficiencia hepática ⁽⁵⁹⁾, la cual no puede relacionarse directamente a este estudio, debido a que no se tiene evidencia concreta respecto a posibles hemorragias u enteropatías.

También se observa que los valores de albúmina obtenidos en la toma de muestras N° 1, N° 3 y N° 4 se encuentran dentro de los valores normales 3.3 mg/dL - 4.9 mg/dL. Por el contrario, se observan valores elevados (>5.0 mg/dL) en las ratas del Control, Dosis 1 y Dosis 2 de la toma N° 2. Siendo, la albúmina sérica la proteína más importante que se sintetiza en el hígado, refleja la cantidad de funcionalidad de la masa del hígado, pudiendo sospecharse de enfermedades crónicas del hígado en caso se hubiese encontrado valores disminuidos de albúmina sérica ⁽⁵¹⁾.

Por otro lado, debido a que las ratas hembras del Control presentaron moderada degeneración turbia, puede inferirse que dicha alteración sea producto del alto contenido calórico en la dieta de las mismas y a su mayor susceptibilidad frente a las ratas machos.

Finalmente, evaluando los resultados histológicos de los animales de este estudio, se diagnosticó degeneración moderada del tipo hidrópica en las ratas de la Dosis 1 y Dosis 2 de los machos al final del estudio; y se evidenció carcinoma hepático en una de las ratas de la Dosis 2 al quinto mes del estudio, caracterizado por una deformación

de las células, escasez de citoplasma, núcleos de forma y tamaño irregular, y un aumento en el número de nucléolos.

Por otro lado, en los resultados del análisis histopatológico de las hembras se evidenciaron moderada degeneración en todos los grupos de estudio. Siendo una moderada degeneración turbia en los animales del control, la cual se caracteriza por un aumento del volumen celular debido a la acumulación de sodio dentro de la célula, sobre todo a nivel de las mitocondrias, y una opacidad o turbidez del citoplasma por la presencia de gránulos en el citoplasma. En el caso de las ratas de la Dosis 1 y Dosis 2, se diagnosticó una moderada degeneración del tipo hidrópica en el último mes de estudio, donde el daño celular es mayor, la lesión se hace irreversible, con roturas de las membranas de organelas y mitocondrias. Cabe recalcar que este tipo de degeneración habitualmente conlleva a necrosis ⁽⁶¹⁾, tal como fue el caso del diagnóstico de los animales de la Dosis 2 al quinto mes del estudio evidenciándose una moderada necrosis coagulativa, y para la Dosis 1 al quinto mes del estudio se diagnosticó una moderada degeneración grasa.

Ambos resultados obtenidos en el quinto mes del estudio coinciden con la evaluación realizada por Al Naimi ⁽¹⁷⁾, donde el hígado mostró vacuolas difusas en el grupo de dosis baja, mientras que las vacuolas fueron más marcadas en el grupo de dosis más alta. Estas vacuolas aparecieron debido a la degeneración grasa que se produjo por la liberación excesiva de ácidos grasos libres del tejido adiposo debido posiblemente a la inanición, dando lugar a la entrega de cantidades incrementadas de estos ácidos al hígado que puede no ser capaz de utilizar el aumento de ácidos grasos, también pudo deberse debido al fracaso de la síntesis de proteínas, reduciendo así el

componente proteico disponible para las partículas de lipoproteínas que son los medios de excreción de lípidos del hígado. Estas alteraciones se ocasionaron por los efectos tóxicos de CuSO_4 que fue responsable de la acumulación de grasa en el hígado.

Asimismo, el hallazgo más significativo de Al Naimi ⁽¹⁷⁾, fue la necrosis coagulante lobular y se detalla que la necrosis de los lóbulos hepáticos era una característica constante de los casos de intoxicación con CuSO_4 . En los resultados del presente estudio, estos cambios probablemente ocurrieron debido a la acumulación de Cu en las mitocondrias y los lisosomas causando daño progresivo de organelas hepáticas y degeneración celular y necrosis.

Este resultado coincide también con el National toxicology program Technical Report N°.428 ⁽⁶²⁾, que informó que en la toxicidad crónica de Cu, el Cu se acumulaba en los lisosomas de los hepatocitos hasta que se excedía su capacidad de almacenamiento. Los lisosomas liberan entonces el Cu al citoplasma ocasionando necrosis.

VI. CONCLUSIONES

Las conclusiones encontradas en el presente estudio son las siguientes:

- Se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de aspartato aminotransferasa (TGO) entre los grupos experimentales de la dosis menor (12.5 mg Cu⁺²/Kg/día) y de la dosis mayor (25 mg Cu⁺²/Kg/día) en el quinto mes del estudio.
- Se evidencia una diferencia estadísticamente no significativa en la actividad de alanina aminotransferasa (TGP), fosfatasa alcalina, y las concentraciones de bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, albúminas, globulinas y proteínas totales entre los grupos experimentales a lo largo del estudio.
- Se encuentra daño hepático degenerativo de tipo hidrópico causado por la administración de sulfato de cobre en la dosis menor (12.5 mg Cu⁺²/Kg/día) y en la dosis mayor (25 mg Cu⁺²/Kg/día) respectivamente.
- Se concluye que la ingesta de 12.5 mg Cu⁺²/Kg/día y de 25 mg Cu⁺²/Kg/día por debajo del LOAEL durante 6 meses generó daño estructural a nivel hepático.

VII. RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio toxicológico en animales de experimentación a una dosis de administración de 25 mg Cu^{+2} /Kg/día evaluando la actividad de transaminasas, fosfatasa alcalina y las concentraciones de bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, albúminas, globulinas y proteínas totales en sangre por un período de tiempo mucho más prolongado.
- Realizar un estudio toxicológico en animales de experimentación a una dosis de administración de 25 mg Cu^{+2} /Kg/día evaluando la concentración de cobre a nivel sérico y en el hígado con la finalidad de identificar alteraciones en la cinética del cobre y establecer una relación entre el cobre depositado en tejido hepático y cobre libre.
- Realizar un estudio toxicológico en animales de experimentación a una dosis de administración de 25 mg Cu^{+2} /Kg/día evaluando el hígado a nivel histológico por un período de tiempo prolongado para evaluar el mecanismo de lesión del tejido hepático inducido por Cu^{+2} y sus cambios histopatológicos.
- Realizar más estudios toxicológicos de ingesta crónica de cobre con la finalidad de comprender la fisiopatología y la intervención terapéutica de la toxicidad causada por Cu^{+2} .

- Prevenir a la población sobre los posibles daños en la salud que puede provocar la ingesta excesiva de suplementos de cobre, además de informar que este hecho debe estar supervisado por profesionales de la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V, Kalita J, Misra UK, Bora HK. A study of dose response and organ susceptibility of copper toxicity in a rat model. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 29: 269-274.
2. Scheiber IF, Mercer JFB, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol.* 2014; 116: 33-57.
3. Harris ED. Copper. In: O'Dell BL, Sunde RA, eds. *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements.* New York; 1997: 231–273.
4. U.S. Department of Health and Human Services. *Toxicological Profile for Copper: Public Health Service; 2004 Sept. Sponsored by Agency for Toxic Substances and Disease Registry.*
5. Arnal N. *Intoxicación por Cobre. Efectos sobre la composición lipídica y el sistema de defensa antioxidante [tesis doctoral].* Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Médicas. La Plata; 2010.
6. Morán A. *Determinación de cobre y acidez en agua potable mediante espectrofotometría de absorción atómica y potenciometría, y su relación con el cobre libre en sistemas intradomiciliarios de agua potable en Lima Metropolitana [tesis].* Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima; 2014.
7. Iannacone E. *Efectos de la deficiencia aislada y simultánea de hierro y cobre sobre la actividad de la citocromo c oxidasa del musculo esquelético en ratas. [tesis].* Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana. Lima; 2014.

8. Lal S, Sourkes TL. Deposition of Copper in Rat Tissues – The Effect of Dose and Duration of Administration of Copper Sulfate, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1971; 20:269–283.
9. Fuentealba I, Haywood S, Foster J. Cellular Mechanisms of Toxicity and Tolerance in the Copper-Loaded Rat. I. Ultrastructural changes in the liver. *Liver.* Dec 1988; 8(6):372–380.
10. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Public Health Service. Toxicological Profile for Copper; 1990.
11. O'Donohue JW et al. Micronodular Cirrhosis and Acute Liver Failure due to Chronic Copper Selfintoxication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1990; 5(7):561–562.
12. Steinebach OM, Wolterbeek H. Th. Role of cytosolic, metallothionein and glutathione in copper toxicity in rat hepatoma tissue culture cells. *Toxicol.* 1994; 92:75-90.
13. Pizarro F et al. Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. *Environ Health Perspect.* 1999; 107(2):117–121.
14. Galhardi C, Diniz Y, Faine L, Rodrigues H, Burneiko R, Ribas B, et al. Toxicity of copper intake: lipid profile, oxidative stress and susceptibility to renal dysfunction. *Food Chem Toxicol.* 2004; 42: 2053-2060.
15. World Health Organization. Copper in Drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality; 1990.
16. Cisternas F, Tapia G, Arredondo M, Cartierl-Ugarte D, Romanque P, Sierralta W. Early histological and functional effects of chronic copper exposure in rat liver. *BioMetals.* 2005; 18: 541–551.

17. Al-Naimi R, Al-Tayar NH, Abdul-Hadi D. Toxicopathological study due to effect of different doses of Copper Sulfate ingested in rat. *Al-Anbar J. Vet. Sci.* 2010; 3(2).
18. Araya M, McGoldrick MC, Klevay LM, Strain JJ, Robson P, Nielsen F, Olivares M. Determination of an acute No-Observed Adverse-Effect Level (NOAEL) for copper in water. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2001; (34): 137-145.
19. Gennaro A. Remington Farmacia. 20a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 419.
20. Tuddenham WM, Dougall PA. Copper. In: Kirk Othmer's encyclopedia of chemical technology. Vol. 6, 3rd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 1978. p. 819-869.
21. Duby P. Extractive metallurgy. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. New York, NY: John Wiley and Sons; 1980. p. 739-767.
22. Weant GE. Sources of copper air emissions. Research Triangle Park, NC. Air and Energy Engineering Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency. EPA 600/2/-85-046; 1985.
23. World Health Organization. Copper in Drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality; 2004.
24. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR COPPER; 2004.
25. Linder M. Copper Biochemistry and Molecular Biology. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1996; 63:797S-811S.
26. Arredondo M. Iron and Copper Metabolism. Instituto Tecnológico de Alimentos y Nutrición, Universidad de Chile. 26 (2005) 313-327.

27. Compound Summary for CID 24462. Copper Sulfate [Monografía en Internet]. Pubchem. Open Chemistry Database. [accesado 9 de septiembre 2016]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Copper_sulfate#section=Information-Sources
28. Uses of Copper Sulphate [Monografía en internet] Copper Development Association. A copper Alliance member. [accesado 9 de septiembre 2016]. Disponible en: <http://copperalliance.org.uk/copper-and-its-alloys/compounds/uses-of-copper-sulphate>
29. Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. Am J Clin Nutr. 1998 May; 67(5 Suppl):1054S-1060S.
30. Satdarshan P. Molecular Pathology of Liver Diseases. Estados Unidos: Springer. 2011. p.656.
31. Haschek W, Wallig M, Rousseaux C. The Liver. In: Fundamentals of Toxicologic Pathology. 2da ed. London: Academic Press. 2010. p.217.
32. Ashish B. Copper Toxicity: A Comprehensive Study. Res J Recent Sci. 2013; 2: 58-67.
33. Bryson P. Miscellaneous Metals. In: Comprehensive Reviews in Toxicology: For Emergency Clinicians. 3rd Ed. London: Taylor & Francis. 1997. p. 636.
34. Lag J. Geomedicine. Estados Unidos: CRC. 1990. p. 48.
35. Hall A. Amalgam Illness: Diagnosis and Treatment. Estados Unidos: 1999 p.66.
36. Sandstead H. Copper Bioavailability and Requirements. Am J Clin Nutr. 1982 vol. 35 n°.4. p.809-814.
37. Roman L. Manual de nutrición y metabolismo. España: Diaz de Santos. 2006. p.41.

38. Marín Z. Elementos de Nutrición Humana. 1ra Edición. Costa Rica: EUNED.1998.p.109.
39. Calvo S. Manual de Alimentación. Planificación Alimentaria. 1ra Edición. Costa Rica: UNED. 2016. Capitulo 11.
40. Walji H. Vitaminas y minerales.3ra Edición. España: 2007. p.98.
41. OCDE (Roma, 1995). Informe de la Reunión de Consulta sobre subcrónica y crónica / ensayo de la carcinogenicidad.
42. Directrices de la OCDE para los ensayos de productos químicos. N ° 52. Documento Guía para el diseño y la realización de toxicidad crónica y carcinogenicidad.
43. Griffith JQ, Farris EJ. The Rat in Laboratory Investigation. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1942.
44. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001. p. 224-57.
45. United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Coppers. Prevention Pesticides and Toxic Substances; 2009 May. Report N°: EPA 738-R-09-304.
46. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Evaluación de riesgos en salud por la exposición a residuos Peligrosos (Manual). Atlanta; 1992.
47. Wiener lab. Bilirrubina Para la determinación de bilirrubina directa y total. Rosario; 2010.

48. Wiener Lab. GOT (AST) Método UV optimizado (IFCC) para la determinación de aspartato aminotransferasa (GOT/AST) en suero o plasma. Rosario – Argentina; 2000.
49. Wiener Lab. GPT(ALT). Método UV optimizado (IFCC) para la determinación de alanina aminotransferasa (GPT/ALT) en suero o plasma. Rosario – Argentina; 2000.
50. Wiener Lab. Proti 2 Método colorimétrico para la determinación de Proteínas Totales y Albúmina en suero. Rosario – Argentina; 2000.
51. Wiener Lab. Albúmina AA Método colorimétrico para la determinación de albúmina en suero. Rosario – Argentina; 2000.
52. Wiener Lab. Fosfatasa Alcalina Optimizada. Para la determinación de la actividad de fosfatasa alcalina en suero. Rosario – Argentina; 2000.
53. Murphy EA. Effectiveness of flushing on reducing lead and copper levels in school drinking water. *Environ Health Perspect* 1993; 101(3):240-241.
54. Finelli P. Kayser-Fleischer ring: hepatolenticular degeneration. *Neurology* 1995; 45: 1261-2.
55. Nederbragt H. Strain- and sex-dependent differences in response to a single high dose of copper in the rat. *Comp. Biochem Phys C*. 1985; 81, 425–431.
56. Porras N, Zeidán Q, Strauss M, Anselmi G. Valores Séricos de Marcadores Hepáticos en Ratas: Aporte de un Patrón de Referencia. AVFT [Internet]. 2002 Jul [citado 2017 Ene 07]; 21(2): 201-204. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642002000200012&lng=es.

57. Bolant B, Calvo MA & col. Hematología y Bioquímica Clínica de la Rata. Centro de Investigación. Hospital General Universidad de Valencia. Research in Surgery, Suplemento 4, España, 1990.
58. Charle River Laboratories. Hematología basal y valores de hematología clínica de ratas Charles River Wistar (CRL:(W) BR) en función de sexo y edad. Charles River Techn. Bull. Vol. 1 n° 2. 1982
59. Willard M., Tvedten H., Turnwald G. Diagnóstico clinicopatológico práctico en los animales pequeños. Inter-médica Editorial. 1993.
60. Miale J. Hematología, Medicina de Laboratorio. 6ta Ed. España: Ed. Reverté. 1985.
61. Klaassen R. Patología General. Universidad de Concepción, Facultad de Medicina. Chile. [citado 2017 Ene 19]; Disponible en:
<http://www2.udec.cl/~webpatologia/01.Necrosis/TextNecro.html>
62. NTP. National toxicology program Technical Report. No.428. Toxicology and carcinogenesis studies of Copper (II) sulfate monohydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. 1993.

VIII. ANEXOS

- 1. Certificado de Compra de los Animales de Experimentación.**
- 2. Resultados Obtenidos de los Estudios Bioquímicos.**
- 3. Resultados Obtenidos de los Estudios Histopatológicos.**
- 4. Imágenes de la Parte Experimental.**

ANEXO I

CERTIFICADO DE COMPRA DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
COORDINACIÓN DE BIOTERIO

CERTIFICADO SANITARIO N° 026-2015

Producto	: Rata Albina	Lote N°	: R - 02 - 2015
Especie	: <u>Rattus norvegicus</u>	Cantidad	: 36
Cepa	: Holtzman	Edad	: 01 mes ½
Peso	: 100 a 120 g.	Sexo	: Machos(18) Hembras(18)
G.R.	: 030843	Destino	: Callachagua Saldaña, María Isabel Santa Anita
Lima	: 09-02-2015		

El Médico Veterinario, que suscribe, **Arturo Rosales Fernández**. Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.

*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.

Chorrillos, 09 de Febrero del 2015
(Fecha de emisión del certificado)

NOTA : El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.


.....
M.V. Arturo Rosales Fernández
C.M.V.P. 1586

ANEXO II

RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS ESTUDIOS BIOQUÍMICOS



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador: **Reaño Del valle Cristina Estrella.**

Codigo : **2H**

Ord. De Análisis N° : **163627**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.18 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.07 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.11 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	98.60 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	44.80 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	199.80 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.59 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.63 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	1.96 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL




Director del S.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador: **Reaño Del valle Cristina Estrella.**

Codigo : **1M**

Ord. De Análisis N° : **163627**

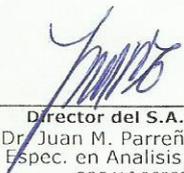
PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.13 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.06 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.07 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	92.60 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	37.00 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	238.30 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.43 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.06 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.37 mg/dL	De 2,6 - 2,8 mg/dL



Firma: 27 de agosto del 2015.

/SAC.002/R-1


 Director del S.A.A.A.C
 Dr. Juan M. Parreño Tipian
 Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
 CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA – PERU



Investigador: **Reaño Del valle Cristina Estrella.**

Código: **D1H**

Ord. De Análisis N°: **163627**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.17 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.09 mg/dL	De 0,1 a 0.4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.08 mg/dL	De 0.2 a 0,8 mg/dL
TGO :	91.10 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	29.50 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	153.70 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.66 mg/dL	De 6,4 – 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.72 mg/dL	De 3,8 – 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	1.94 mg/dL	De 2,6– 2,8 mg/dL



Lima, 24 de agosto del 2015.
F/SAC 002 R-1


 Director del S.A.A.A.C
 Dr. Juan M. Parreño Tiplan
 Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
 CQF N° 06892

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador: **Reaño Del valle Cristina Estrella.**

Código: **D1M**

Ord. De Análisis N°: **163627**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.33 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.06 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.27 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	101.60 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	53.90 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	283.80 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	8.17 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.44 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	3.73 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL



Director del S.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. Reaño Del valle Cristina Estrella.

Codigo D2H

Ord. De Análisis N° : 163627

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.16 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.06 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.10 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	100.30 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	52.70 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	655.10 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	7.43 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.41 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	3.02 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL



Lima, 24 de agosto del 2015.

F/SAC-0024

Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tiplan
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador: **Reaño Del valle Cristina Estrella.**

Codigo: **D2M**

Ord. De Análisis N°: **163627**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.14 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.05 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.09 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	77.20 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	19.10 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	262.00 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	5.63 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	3.50 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.13 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL



[Handwritten Signature]
Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador: **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Codigo: **1M**

Ord. De Análisis N°: **163627**

HEMOGRAMA

Muestra: (Sangre-Rata)

HEMATÍES: **3850000 /mm3** LEUCOCITOS: **14 000 /mm3**

Fórmula Leucocitaria (Schilling)

Mielocitos	00	0	%
Metamielocitos	00	0 - 1	%
N. en Cayados	00	3 - 5	%
N. en Segmentados	11	51 - 67	%
Linfocitos	87	21 - 35	%
Monocitos	02	4 - 8	%
Eosinófilos	00	2 - 4	%
Basófilos	00	0 - 1	%

Comentario:

HEMOGLOBINA: **11.86 G%**

Niños (V.R. 12 - 14 G%)

Mujeres (V.R. 12 - 14 G%)

Varones (V.R. 13 - 16 G%)

HEMATOCRITO: **35 %**

Niños (V.R. 36 - 42 %)

Mujeres (V.R. 36 - 42 %)

Varones (V.R. 37 - 48 %)



J. Parreño
Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador: **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Codigo : **C♀**

Ord. De Análisis N°: **164099**

PERFIL HEPATICO. Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	1.17 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.24 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.93 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	102.60 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	89.80 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	238.70 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	5.85 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	5.12 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	0.73 mg/dL	De 2,6 - 2,8 mg/dL



Lima, 25 de setiembre del 2015.
F/SAC-002 R.F.


Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador: **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **C♂**

Ord. De Análisis N° **164099**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.77 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.12 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.65 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	89.10 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	56.90 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	424.80 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	7.91 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	5.44 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.47 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL



Lima, 25 de setiembre del 2015.
F/SAC-002-R-1


Director del S.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. : **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Codigo : **D1♀**

Ord. De Análisis N° : **164099**

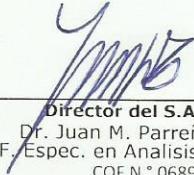
PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.45 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.15 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.30 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	90.10 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	54.40 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	287.40 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	5.85 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	5.08 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	0.77 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL

Lima, 26 de setiembre del 2015

F/SAC-002 R.1




Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador : **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **D1♂**

Ord. De Análisis N° : **164099**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.70 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.21 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.49 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	105.40 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	51.70 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	436.50 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.86 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.96 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	1.90 mg/dL	De 2,6 - 2,8 mg/dL



Lima, 25 de Setiembre del 2015
F/SAC-002 R-1

Director del S.A.A.A.C

Dr. Juan M. Parreño Tiplan
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador: **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **D2♂**

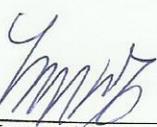
Ord. De Análisis N° **164099**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.46 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.15 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.31 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	122.10 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	84.10 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	385.20 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	7.04 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	5.06 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	1.98 mg/dL	De 2,6 - 2,8 mg/dL

Lima, 25 de setiembre del 2015.
F/SAC-002 R-1




Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. : **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Codigo : D2♀

Ord. De Análisis N° : **164099**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	1.04 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.22 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.82 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	139.30 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	89.60 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	175.30 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.62 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.71 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	1.91 mg/dL	De 2,6 - 2,8 mg/dL



Lima, 25 de setiembre del 2015.
F/SAC-002 R.1


Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **HD3**

Ord. De Análisis N° : **164453**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.53 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.10 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.43 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	169.00 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	83.20 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	193.20 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	5.41 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	3.82 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	1.59 mg/dL	De 2,6 - 2,8 mg/dL



Juan M. Parreño Tipian
Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQFN° 06892

Lima, 22 de octubre del 2015
F/SAC-002 R-1



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **MD3**

Ord. De Análisis N° : **164453**

PERFIL HEPÁTICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.28 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.05 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.23 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	127.20 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	84.70 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	299.00 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.10 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	3.87 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.23 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL




Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892

Lima, 22 de octubre del 2015
F/SAC-002 R-1



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **HD1**

Ord. De Análisis N° :**164453**

PERFIL HEPÁTICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	1.20 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.03 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	1.17 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	199.70 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	225.30 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	232.20 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	5.98 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	3.72 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.26 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL




Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892

Lima, 22 de octubre de 2015
F/SAC-002 R-1



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **MD1**

Ord. De Análisis N° : **164453**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.75 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.40 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.35 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	203.60 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	81.30 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	227.50 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.84 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	3.46 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	3.38 mg/dL	De 2,6 - 2,8 mg/dL




Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQFN ° 06892

Lima, 22 de octubre del 2015.
F/SAC-002 R-1



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **HD2**

Ord. De Análisis N° : **164453**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.56 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.11 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.45 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	129.80 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	83.40 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	241.40 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	7.52 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.77 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.75 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL




Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892

Lima, 22 de octubre del 2016
F/SAC-002 R-1



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Codigo : **MD2**

Ord. De Análisis N° : **164453**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.43 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.07 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.36 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	125.30 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	61.40 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	208.30 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.59 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.11 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.48 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL



Director del S.A.A.A.C

Dr. Juan M. Parreño Tipian

F. Espec. en Análisis Bioquímicos

CQF N° 06892

Lima, 22 de octubre del 2015
F/SAC-002 R-1



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANIA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. Reaño Del Valle Cristina Estrella.

Codigo : HD3

Ord. De Análisis N° :165107

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	1.19 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.20 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.99 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	169.30 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	158.50 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	178.60 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.72 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.05 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.67 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL



Lima, 09 de diciembre del 2015
F/SAC-002 R

Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **MD3**

Ord. De Análisis N° :165107

PERFIL HEPÁTICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.59 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.20 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.39 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	97.20 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	75.10 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	478.00 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.21 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.04 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.17 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL



Lima, 09 de diciembre del 2015.
F/SAC-002 R-1

Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **HD1**

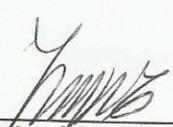
Ord. De Análisis N° : **165107**

PERFIL HEPÁTICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.66 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.11 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.55 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	189.30 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	70.00 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	547.70 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.29 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	3.88 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.41 mg/dL	De 2,6 - 2,8 mg/dL



Lima, 09 de diciembre del 2013.
F/SAC-002 R-1


Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador: **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **MD1**

Ord. De Análisis N° :**165107**

PERFIL HEPATICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.21 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.10 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.11 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	149.90 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	43.60 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	305.60 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.62 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.17 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.45 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL



Lima, 09 de diciembre del 2015.
F/SAC-002 R-1


Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. Reaño Del Valle Cristina Estrella.

Código : HD2

Ord. De Análisis N° :165107

PERFIL HEPÁTICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	1.60 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.64 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.96 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	79.30 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	36.30 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	298.50 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.13 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	4.04 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.09 mg/dL	De 2,6- 2,8 mg/dL




Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQFN° 06892

Lima, 09 de diciembre del 2015.
F/SAC-002 R-1



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCO

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU



Investigador. **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**

Código : **MD2**

Ord. De Análisis N° :**165107**

PERFIL HEPÁTICO.
Muestra: (Sangre-Rata)

Análisis	Resultado	V.R (Humanos)
BILIRRUBINA TOTAL :	0.83 mg/dL	Hasta 1,3 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA :	0.36 mg/dL	De 0,1 a 0,4 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA :	0.47 mg/dL	De 0,2 a 0,8 mg/dL
TGO :	188.00 U/L	De 5 - 40 U/L
TGP :	155.60 U/L	Mujeres: Hasta 31 U/L Hombres: Hasta 41 U/L
FOSFATASA ALCALINA :	231.30 U/L	Mujeres: De 15 - 240 U/L Hombres: De 15 - 270 U/L
PROTEÍNAS T. :	6.17 mg/dL	De 6,4 - 8,3 mg/dL
ALBUMINAS :	3.93 mg/dL	De 3,8 - 5,5 mg/dL
GLOBULINAS :	2.24 mg/dL	De 2,6 - 2,8 mg/dL



Lima, 09 de diciembre del 2015.
F/SAC-002 R-1


Director del S.A.A.A.C
Dr. Juan M. Parreño Tipian
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS

Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU

Investigador : **Reaño Del Valle Cristina Estrella.**
Ord. de Análisis N° **165107**

REPORTE DE RESULTADOS.

Muestra: (Sangre-Ratas)

CODIGO	ANALISIS	RESULTADOS
MD1	CERULOPLASMINA	2.9 mg/dL.
MD2	CERULOPLASMINA	2.3 mg/dL.
MD3	CERULOPLASMINA	2.3 mg/dL.

Observación: Resultados fuera de los rangos referenciales.

V.R. (Humanos) de 20 – 60 mg/dL.



Lima, 09 de diciembre del 2015.

F/SAC-002 R-1


Director del S.A.A.C.
Dr. JUAN M. PARREÑO TIPIAN
Q.F. Espec. en Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892

ANEXO III

RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: Control	SEXO: Hembra EDAD: 6 meses	CÓDIGO: G1 - HC
--	-----------------------------------	-------------------------------	-----------------

MATERIAL RECIBIDO:

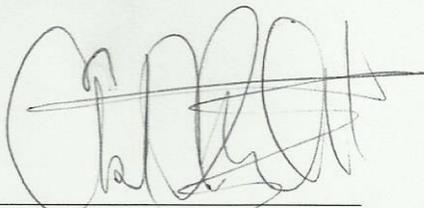
BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal control sin exposición a dosis de sulfato de cobre.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos.

MODERADA DEGENERACIÓN TURBIA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D1	SEXO: Hembra EDAD: 6 meses	CÓDIGO: G1 - HD1
--	------------------------------	-------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

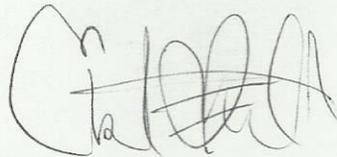
BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 500 ppm, durante un periodo de 18 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos.

MODERADA DEGENERACIÓN TURBIA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D2	SEXO: Hembra EDAD: 6 meses	CÓDIGO: G1 - HD2
--	------------------------------	-------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

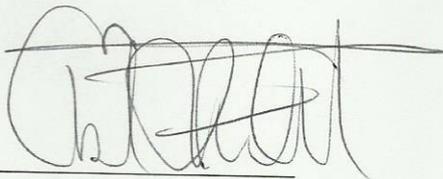
BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 1000 ppm, durante un periodo de 18 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos.

MODERADA DEGENERACIÓN TURBIA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: Control	SEXO: Macho EDAD: 6 meses	CÓDIGO: G1 - MC
--	-----------------------------------	------------------------------	-----------------

MATERIAL RECIBIDO:

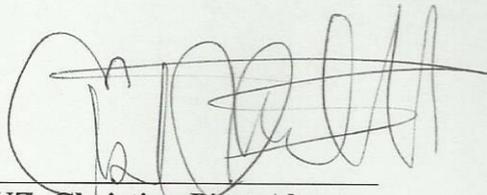
() BIOPSIA () PIEZA OPERATORIA (X) MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA () CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal control sin exposición a dosis de sulfato de cobre.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.

NO SE OBSERVAN ALTERACIONES HISTOLÓGICAS.



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D1	SEXO: Macho EDAD: 6 meses	CÓDIGO: G1 - MD1
--	------------------------------	------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

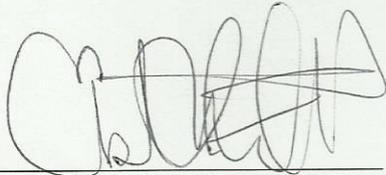
BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 500 ppm, durante un periodo de 18 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.

NO SE OBSERVAN ALTERACIONES HISTOLÓGICAS.



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D2	SEXO: Macho EDAD: 6 meses	CÓDIGO: G1 - MD2
--	------------------------------	------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

() BIOPSIA () PIEZA OPERATORIA (X) MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA () CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 1000 ppm, durante un periodo de 18 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.

NO SE OBSERVAN ALTERACIONES HISTOLÓGICAS.



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: Control	SEXO: Hembra EDAD: 7 meses	CÓDIGO: G2 - HC
--	-----------------------------------	-------------------------------	-----------------

MATERIAL RECIBIDO:

BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA

CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal control sin exposición a dosis de sulfato de cobre.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos.

MODERADA DEGENERACIÓN TURBIA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D1	SEXO: Hembra EDAD: 7 meses	CÓDIGO: G2 - HD1
--	------------------------------	-------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

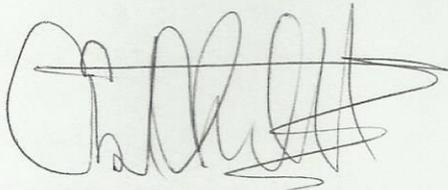
() BIOPSIA () PIEZA OPERATORIA (X) MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA () CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 500 ppm, durante un periodo de 23 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos.

MODERADA DEGENERACIÓN TURBIA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D2	SEXO: Hembra EDAD: 7 meses	CÓDIGO: G2 - HD2
--	------------------------------	-------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

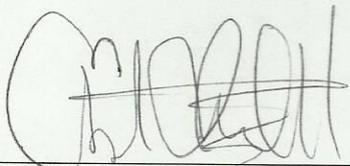
() BIOPSIA () PIEZA OPERATORIA (X) MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA () CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 1000 ppm, durante un periodo de 23 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración grasa) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un número menor al 50% de la población de células observadas en diferentes campos.

LEVE DEGENERACIÓN GRASA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: Control	SEXO: Macho EDAD: 7 meses	CÓDIGO: G2 - MC
--	-----------------------------------	------------------------------	-----------------

MATERIAL RECIBIDO:

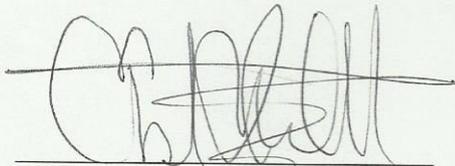
() BIOPSIA () PIEZA OPERATORIA (X) MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA () CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal control sin exposición a dosis de sulfato de cobre.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.

NO SE OBSERVAN ALTERACIONES HISTOLÓGICAS.



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman	SEXO: Macho	CÓDIGO: G2 – MD1
	NOMBRE: D1	EDAD: 7 meses	

MATERIAL RECIBIDO:

BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 500 ppm, durante un periodo de 23 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.

NO SE OBSERVAN ALTERACIONES HISTOLÓGICAS.



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D2	SEXO: Macho EDAD: 7 meses	CÓDIGO: G2 - MD2
--	------------------------------	------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

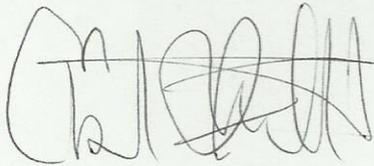
BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 1000 ppm, durante un periodo de 23 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.

NO SE OBSERVAN ALTERACIONES HISTOLÓGICAS.



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D2M1	SEXO: Macho EDAD: 7 meses	CÓDIGO: G2 - D2M1
--	--------------------------------	------------------------------	-------------------

MATERIAL RECIBIDO:

BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 1000 ppm, durante un periodo de 23 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón histológico y celular atípico a la arquitectura hepática. La organización de las células pierde su disposición acordonada invadiendo las áreas vasculares. Las células se muestran, estrelladas, fusiformes e irregulares con escaso citoplasma. Los núcleos muestran formas, tamaños y bordes irregulares y los nucléolos se ven en un número de 2 a 3.

CARCINOMA HEPÁTICO



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman	SEXO: Hembra	CÓDIGO: G2 - HF2
	NOMBRE: D2	EDAD: 7 meses	

MATERIAL RECIBIDO:

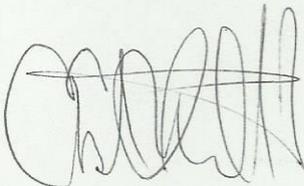
() BIOPSIA () PIEZA OPERATORIA (X) MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA () CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 1000 ppm, durante un periodo de 23 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración grasa) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos.

MODERADA DEGENERACIÓN GRASA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: H2M1	SEXO: Macho EDAD: 7 meses	CÓDIGO: G2 - H2M1
--	--------------------------------	------------------------------	-------------------

MATERIAL RECIBIDO:

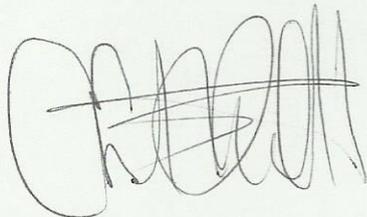
() BIOPSIA () PIEZA OPERATORIA (X) MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA () CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 1000 ppm, durante un periodo de 23 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un proceso de muerte celular la cual se caracteriza por la presencia de núcleos picnóticos y en cariolisis, sin verse afectado la estructura tisular no se ha perjudicado la organización de cordones celulares propios del parénquima)

MODERADA NECROSIS COAGULATIVA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: Control	SEXO: Hembra EDAD: 8 meses	CÓDIGO: G3 - HC
--	-----------------------------------	-------------------------------	-----------------

MATERIAL RECIBIDO:

BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA

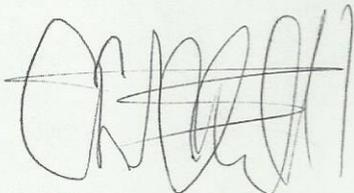
CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal control sin exposición a dosis de sulfato de cobre.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón tisular y celular típico.

NO SE OBSERVAN ALTERACIONES HISTOLÓGICAS.



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D1	SEXO: Hembra EDAD: 8 meses	CÓDIGO: G3 - HD1
--	------------------------------	-------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

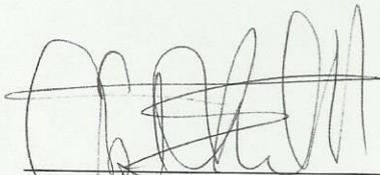
BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 500 ppm, durante un periodo de 28 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo, en el cual se observa el aumento de agua intracelular (degeneración hidrópica). Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos. También se logra observar una proporción menor al 50% de células que presentan degeneración turbia.

MODERADA DEGENERACIÓN HIDRÓPICA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D2	SEXO: Hembra EDAD: 8 meses	CÓDIGO: G3 - HD2
--	------------------------------	-------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

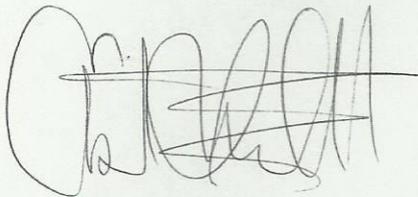
BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 1000 ppm, durante un periodo de 28 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo, en el cual se observa el aumento de agua intracelular (degeneración hidrópica). Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos. También se logra observar una proporción menor al 50% de células que presentan degeneración turbia.

MODERADA DEGENERACIÓN HIDRÓPICA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: Control	SEXO: Macho EDAD: 8 meses	CÓDIGO: G3 - MC
--	-----------------------------------	------------------------------	-----------------

MATERIAL RECIBIDO:

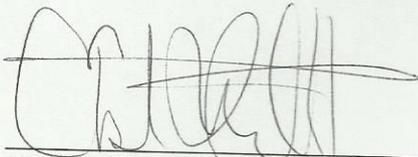
BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal control sin exposición a dosis de sulfato de cobre.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo (degeneración turbia) a nivel celular. Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos.

MODERADA DEGENERACIÓN TURBIA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D1	SEXO: Macho EDAD: 8 meses	CÓDIGO: G3 - MD1
--	------------------------------	------------------------------	------------------

MATERIAL RECIBIDO:

() BIOPSIA () PIEZA OPERATORIA (X) MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA () CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 500 ppm, durante un periodo de 28 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo, en el cual se observa el aumento de agua intracelular (degeneración hidrópica). Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos. También se logra observar una proporción menor al 50% de células que presentan degeneración turbia.

MODERADA DEGENERACIÓN HIDRÓPICA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

INFORME HISTOPATOLOGICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Proyecto de Tesis: Evaluación del Daño Hepático por Toxicidad Crónica a la Exposición de Cobre en Ratas de la Especie *Rattus norvegicus*.

NOMBRE DEL PROPIETARIO / SOLICITANTE / INSTITUCIÓN

DATOS DEL ESPÉCIMEN

ESPECIE ANIMAL <i>Rattus norvegicus</i>	Cepa: Holtzman NOMBRE: D2	SEXO: Macho EDAD: 8 meses	CÓDIGO: G3 - MD2
---	--	--	-------------------------

MATERIAL RECIBIDO:

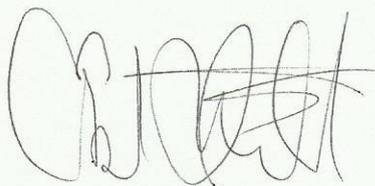
BIOPSIA PIEZA OPERATORIA MUESTRA OBTENIDA DE NECROPSIA CITOLOGÍA

ANTECEDENTES: Animal expuesto a dosis de sulfato de cobre de 500 ppm, durante un periodo de 28 semanas.

DESCRIPCION HISTOPATOLÓGICA:

Hígado: Las diferentes secciones de corte, a nivel del parénquima hepático muestran un patrón compatible con un proceso degenerativo, en el cual se observa el aumento de agua intracelular (degeneración hidrópica). Esta alteración afecta a casi un 50% de la población de células observadas en diferentes campos. También se logra observar una proporción menor al 50% de células que presentan degeneración turbia.

MODERADA DEGENERACIÓN HIDRÓPICA



MVZ. Christian Pitot Alvarez
C.M.V 5985

ANEXO IV

IMÁGENES PARTE EXPERIMENTAL

ALIMENTACIÓN Y ALOJAMIENTO



Figura 1: Alojamiento y alimentación de animales de experimentación

OBSERVACIÓN DE COMPORTAMIENTO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN



Figura 2: Observación de los Animales de Experimentación

EXTRACCIÓN DE SANGRE DEL ANIMAL MEDIANTE PUNCIÓN CARDÍACA



Figura 3: Sedación de animal de experimentación



Figura 4: Punción cardíaca

AUTOPSIA DEL ANIMAL



Figura 5: Autopsia del animal de experimentación



Figura 6: Extracción de muestra hepática

APARICIÓN DE TUMOR EN ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN



Figura 7: Aparición de tumor Rata macho Dosis 2



Figura 8: Hepatoma en rata macho Dosis 2