

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE FARMACIA Y
BIOQUIMICA



Efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Autores:

Santillan Torres Fausto Reynaldo
Vasquez Peralta Meliza Jacqueline

Asesor

Torres Solano Carol Giovanna
(Código ORCID: 0000-0002-2313-3039)

Nuevo Chimbote - Perú

2023

INDICE DE CONTENIDOS

INDICE DE TABLAS	ii
PALABRA CLAVE	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT.....	v
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	11
Tipo y Diseño de investigación	11
Población - Muestra y Muestreo	12
Técnicas e instrumentos de investigación.....	12
Procesamiento y análisis de la información.....	13
RESULTADOS	15
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONES.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
ANEXOS	31

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1	Estudio fisicoquímico del aceite de <i>Copaiba paupera</i> (copaiba).	15
Figura 1	Valores de colesterol total CT (mg/dL.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.	16
Figura 2	Valores de lipoproteínas de alta densidad HDL (mg/dL.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.	17
Figura 3	Valores de triglicéridos (mg/dL.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.	18
Figura 4	Valores de UREA (mg/dL.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.	19
Figura 5	Valores Transaminasa Glutámico Pirúvica TGP (UI/L.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.	20
Figura 6	Valores Fosfatasa alcalina FA (UI/L.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.	21

1 Palabras clave

Tema	hepatoprotector
Especialidad	Farmacología

Keywords

Tema	hepatoprotective
Especialidad	pharmacology

Línea de investigación

Línea de investigación	Recursos naturales y terapéuticos
Área	Ciencias médicas y de la salud
Subárea	Medicina básica
Disciplina	Farmacología y farmacia

2 Título

Efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

3 Resumen

El estudio realizado buscó determinar el hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol, se emplearon aceite de copaiba y 20 ratas albinas divididas en cinco grupos de cuatro ratas quienes recibieron suero fisiológico 4 mL/Kg, el segundo grupo recibió el fármaco Silimarina 15 mg/kg, el tercer, cuarto y quinto grupo recibieron el aceite de copaiba en volúmenes 0.1, 0.5, 1 mL respectivamente, el daño hepático se produjo por la administración oral de paracetamol 400 mg/Kg durante cinco días. El estudio fisicoquímico permitió determinar los parámetros del aceite de copaiba como la densidad, viscosidad, acidez, índice de yodo y de saponificación, así también se encontró que el grupo que recibió aceite de copaiba 1 mL presentó mayor efecto protector, cuya eficacia es similar al del estándar farmacológico silimarina. Concluyendo que el aceite de copaiba tiene actividad hepatoprotectora en ratas con inducción de daño hepático por paracetamol.

Palabras clave: hepatoprotector, aceite de copaiba, *Copaifera paupera*, daño hepático, paracetamol.

4 Abstract

The study carried out sought to determine the hepatoprotective of *Copaifera paupera* (copaiba) oil in rats with liver damage induced by paracetamol. Copaiba oil was used and 20 albino rats divided into five groups of four rats who received physiological saline 4 mL/Kg, the The second group received the drug Silymarin 15 mg/kg, the third, fourth and fifth groups received copaiba oil in volumes of 0.1, 0.5, 1 mL respectively, liver damage was caused by oral administration of paracetamol 400 mg/Kg for five days. The physicochemical study made it possible to determine the parameters of copaiba oil such as density, viscosity, acidity, iodine and saponification value, and it was also found that the group that received 1 mL of copaiba oil had a greater protective effect, whose efficacy is similar to that of the standard pharmacological silymarin. Concluding that copaiba oil has hepatoprotective activity in rats with induction of liver damage by paracetamol.

Keywords: hepatoprotective, copaiba oil, *Copaifera paupera*, liver damage, paracetamol.

5 Introducción

Antecedentes y fundamentación científica.

Paasaca y Genoveva (2021). Buscaron halar la actividad hepatoprotectora del extracto etanólico de las hojas de *Copaifera paupera*. se utilizaron 36 ratas albinas divididas en seis grupos experimentales que recibieron tratamiento una semana, el primer grupo recibió solución salina 5 mL/kg, el segundo grupo recibió Paracetamol 400 mg/kg (P), el tercer grupo extracto 150 mg/kg + paracetamol, el cuarto grupo extracto 300 mg/kg + paracetamol, el quinto grupo extracto 500 mg/kg + paracetamol y el sexto grupo recibió silimarina 100 mg/kg + paracetamol. El daño hepático se indujo por la administración de 400 mg/kg de paracetamol. Los parámetros evaluados fueron las transaminasas, proteínas, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina total. El estudio fitoquímico mostró que el extracto contenía compuestos fenólicos, alcaloides, leucoantocianidinas, flavonoides y taninos. Las transaminasas (TGO, TGP), proteínas totales disminuyen en los grupos tratados, el extracto fue dosis dependiente, donde la dosis de 500 mg/kg disminuyó los valores de bilirrubina total y fosfatasa alcalina, la albúmina aumenta en los grupos tratados con el extracto y con silimarina. Se concluyó que el extracto posee efecto hepatoprotector en ratas albinas con daño hepático por paracetamol.

Chacón et al., (2020). Investigaron el uso tradicional y las propiedades del aceite de copaiba, en una población de Colombia y publicaciones científicas actuales que abordan la temática específica. Se encontró que el uso está relacionado con el uso tradicional, siendo muy beneficioso para tratar problemas en la piel y sistema gástrico, sobre todo en adultos mayores, siendo consumido en su mayor parte 20 gotas diarias, constituyéndose en una buena alternativa medicinal en zonas rurales.

Pereira, et al., (2018). Evaluaron los efectos antioxidantes de los extractos crudos de corteza de tallo etanólico (EE) y acetato de etilo (EA) de copaiba y los comparamos con la rutina en un modelo de estrés oxidativo inducido por paracetamol (PCM) en

ratones. Todas las comparaciones de prueba difirieron significativamente. La actividad de la catalasa hepática (CAT) y la glutatión-S-transferasa (GST) disminuyó en el grupo paracetamol, y hubo un aumento de las proteínas carbonilo en el hígado, los riñones y el cerebro. Sin embargo, los carbonilos de proteínas disminuyeron en el hígado para el grupo paracetamol + extracto, en los riñones para los grupos paracetamol + acetato de etilo y paracetamol + rutina, El GSH hepático disminuyó en el grupo PCM y aumentó en el grupo PCM + EE. Los extractos mostraron un efecto positivo sobre el ácido ascórbico (ASA), ya que pudieron restaurar los niveles de por parámetros que habían sido alterados PCM. Hubo un aumento de la actividad de alanino transferasas y aspartato ransferasa en el plasma dentro del grupo PCM. Aunque la ALT disminuyó en los grupos paracetamol + rutina, paracetamol + extracto y paracetamol + acetato de etilo, extracto y acetato de etilo no tuvieron efecto sobre la aspartato transferasa. El efecto antioxidante más fuerte se observó para el extracto, debido a la presencia de los compuestos fenólicos epicatequina y epiafzelequina, así como la mayor concentración de fenoles totales y un excelente potencial antioxidante observado en la prueba DPPH.

Enciso et al., (2020). Evaluaron la actividad hepatoprotectora y antioxidante del extracto hidroalcohólico del fruto de tuna morada y anaranjada. Se determinó el contenido de fenoles totales utilizando el método de Folin-Ciocalteu y los flavonoides por el método del cloruro de aluminio. La actividad antioxidante se determinó usando los métodos de DPPH, ABTS y FRAP; mientras que la actividad hepatoprotectora se determinó en ratas divididas en siete grupos, donde 1G recibió suero fisiológico, 2G recibió CCl₄, el 3G recibió silimarina, los grupos 4G y 5G recibieron los extractos de tuna morada a dosis de 250 y 500 mg/kg y los grupos 6G y 7G recibieron, extracto de tuna anaranjada a 250 y 500 mg/kg. Los parámetros evaluados fueron transaminasa AST y ALT y el estudio histopatológico del hígado. S encontró que tuna morada contenía mayor cantidad de fenoles totales, flavonoides y actividad antioxidante en comparación de la tuna anaranjada. Las transaminasas fueron iguales para ambas especies, según las histopatología las dos especies son hepatoprotectora frente al CCL₄. Se concluyó que el extracto hidroalcohólico de las variedades de tuna mostraron poseer actividad hepatoprotectora y antioxidante

Flores (2022). Buscó hallar el efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de Perejil en ratas. Se formó cuatro grupos, el primero fue el control negativo quiénes recibieron agua y alimento balanceado, el segundo grupo se indujo el daño hepático con 25mg/kg de acrilamida y los dos grupos experimentales recibieron el extracto hidroalcohólico en dosis de 150 y 300 mg/kg por 7 días y administrados por vía oral, al finalizar se les extrajo sangre para evaluar parámetros de toxicidad hepática. Se encontró que las transaminasas GOT y GPT elevadas para el control 8.3 -9.21 UI/L mientras en los tratamientos fueron de 7.32-5.07 UI/L (150 mg/kg de extracto) y 6.25-5.8 UI/L (300 mg/Kg de extracto). Se concluyó que el extracto de Perejil a presentó efecto hepatoprotector en ratas.

Funes (2021). Busco evaluar el efecto nefroprotector y hepatoprotector del extracto metanólico de hojas de Bauhinia forficata en cuatro concentraciones de 50, 100, 200 y 400 mg/kg en un modelo de inducción a daño renal agudo por gentamicina (135mg/kg) en ratones albinos suizos machos mediante la determinación del perfil renal sérico basado en creatinina, urea y ácido úrico. Adicionalmente se determinaron estos analitos en orina, así como electrolitos séricos y urinarios. El daño hepático agudo fue inducido por paracetamol (300 mg/kg) en ratones mediante la determinación del perfil hepático sérico consistente en aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina en ratones El extracto mostró un efecto positivo sobre la creatinina y no así sobre urea y ácido úrico como tampoco en las determinaciones adicionales. Donde el control de los tres marcadores hepáticos medidos, en dosis de 400mg/kg del extracto. Se concluyó que el extracto no posee efecto nefroprotector, más aún si es hepatoprotector.

Aliaga y huahuacondori (2022). Evaluaron el efecto hepatoprotector del extracto seco de tumbo y lúcuma en ratas inducidas a hepatotoxicidad con paracetamol. El estudio fue de tipo cuantitativo y experimental. Se utilizaron 20 ratas Winstar que cumplieron los criterios de inclusión, estuvieron divididos en 5 grupos, el grupo blanco (agua ultrapura), grupo negativo (200 mg/kg de paracetamol), grupo experimental I (600

mg/kg de extracto seco de tumbo y 200 mg/kg de paracetamol), grupo experimental II (1400 mg/kg de extracto seco de lúcuma y 200 mg/kg de paracetamol), grupo experimental III (mezcla de ambos extractos secos (600 mg/kg de tumbo y 1400 mg/kg de lúcuma) y 200 mg/kg de paracetamol). El tumbo presentó mayor concentración de fenoles 213.15 GAE/100 g en fruto fresco seguido de la mezcla con una concentración de 78.53 GAE/100 g en fruto fresco y lúcuma con una menor concentración de fenoles 22.14 GAE/100 g en fruto fresco. Para la aplicación de la prueba final en la selección de la mejor dosis con efecto hepatoprotector fue 600mg/kg en el tumbo, 1400 mg/kg de lúcuma y 600mg/kg de tumbo junto con 1400 mg/kg de lúcuma en la mezcla. En los resultados histopatológicos los grupos experimentales I, II y III presentaron efecto hepatoprotector siendo el grupo experimental I (tumbo) el que obtuvo el mejor resultado, seguido del grupo experimental II (lúcuma) y por último de la mezcla (tumbo y lúcuma). Concluyendo que los extractos administrados presentan un efecto hepatoprotector.

Marco teórico

Hepatoprotección

Las lesiones hepáticas debido a su elevada mortalidad y morbilidad son consideradas como un gran problema de salud mundial, sobre todo en países como Moldavia (91/100.000 hab) y Hungría (85/100.000 hab), frente a países como Colombia, Irlanda, Holanda, Singapur, México, entre otros, donde es menor (3/100.000 hab), además la cirrosis hepática se ubica entre el quinto y sexto lugar de causa de muerte relacionada con problemas hepáticos (Lopez-Lirola, 2003). Siendo las principales causas de daño hepático la ingesta de alcohol y enfermedades virales, y las menos frecuentes las autoinmunes, las metabólicas y la esteatosis hepática no alcohólica (Medina, 2002). En el Perú la enfermedad hepática está relacionada al consumo de alcohol en la población adolescente femenina (CEDRO, 2005; Bellentani, 1994).

Copaifera paupera (copaiba).

El árbol de copaiba posee un tallo grueso oscuro y áspero, las formas de sus hojas son alternas y pecioladas, con flores hermafroditas, sus frutos contienen una sola semilla ovalada, con cubierta dura y oscura, éste árbol puede llegar a medir entre 30 a 35 metros de alto (Leandro 2015; Machaca, 2015).

El uso como árbol es por su madera, además del uso de su oleorresina rica en ácidos resinosos y compuestos volátiles, la extracción de su resina se realiza del tronco, con olor aromático, fluido, donde en el contacto con el aire se espesa; adquiriendo tonalidades entre un amarillo a marrón claro.

La descripción taxonómica de copaiba según Cronquist, A. (1988):

REINO: Plantae

DIVISIÓN: Magnoliophyta

CLASE: Equisetopsida

SUBCLASE: Magnoliidae

ORDEN: Fabales

FAMILIA: Fabaceae Lindl.

GÉNERO: *Copaifera* L.

ESPECIE: *Copaifera paupera* (Herzog) Dwyer

Nombre común: “Copaiba”, “Copaifera”.

El látex de copaiba contiene abundantes diterpenos y sesquiterpenos, los que varían con la especie ñlegándose a didentificar hasta 38 terpenos a quienes se les atribuye actividad antibacteriana, como es el caso de las baterías *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (Machaca, 2015).

Justificación de la investigación

El presente trabajo, se justifica de manera teórica ya que su aporte científico, contribuirá al conocimiento en cuanto a ofrecer información relevante del uso del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) como alternativa terapéutica sobre el daño hepático.

También se justifica de manera metodológica, ya que pondrá a disposición un instrumento de recolección de datos relacionado a evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba).

Se justifica de manera social ya que permitirá ofrecer una alternativa medicinal al alcance de la población, ya que los productos medicinales y las terapias son muy costosas, también permitirá promover la comercialización de este producto incentivando el comercio de este producto sobre todo en la zona selva.

Problema

¿Cuál será el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (*copaiba*) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol?

Conceptuación y operacionalización de las variables

<i>Definición conceptual de la variable</i>	Dimensiones (factores)	Indicadores	Tipo de escala de medición
<p>Daño hepático: Conjunto de patologías que afectan al hígado debido al consumo de alimentos o tóxicos, Los <i>hepatoprotectores</i> son todas aquellas sustancias que ayudan al buen funcionamiento del hígado protegiéndolo de sustancias nocivas/tóxicas (Flores, 2015).</p>	Perfil hepático	Colesterol total, HDL, triglicéridos, úrea, TGP, y fosfatasa alcalina.	mg/dL, UI/L
<p><i>Copaifera paupera</i> (copaiba): La copaiba, <i>Copaifera</i>, es una especie fanerógama perteneciente a la familia de las fabáceas, que gracias a la presencia de terpenoides y alcaloides poseen en efecto cicatrizante y antioxidante (Martínez, 2016).</p>	Estudio fitoquímico	Metabolitos secundarios.	Ausencia, poca, regular y abundante cantidad.

Hipótesis

Hipótesis alternativa:

Ha= El aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) tiene efecto hepatoprotector en ratas con daño hepático producido por paracetamol.

Hipótesis nula:

Ho= El aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) no tiene efecto hepatoprotector en ratas con daño hepático producido por paracetamol.

Objetivos

Objetivo general:

Determinar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático producido por paracetamol.

Objetivos específicos:

1. Realizar el estudio fisicoquímico del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba).
2. Evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con inducción de daño hepático por paracetamol.

6 Metodología

a) Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación:

La investigación es de naturaleza básica y permitirá aportar con nueva información relacionados a las variables de estudio, esto permitirá que futuras investigaciones cuenten con información confiable (Duran-Gómez, Rodríguez-Benito, 2020).

Diseño de la investigación:

La investigación experimental permite la manipulación de las variables de manera intencional (independiente), para analizar la variable dependiente Hernández et al., (2006). Por lo tanto, la presente investigación busca determinar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con inducción de daño hepático por paracetamol, en donde se tuvo en cuenta el siguiente diseño experimental:

Grupos farmacológico	tratamiento
G1	SSF 4 ml/Kg
G 2	Silimarina 5 mg/Kg
G 3	Aceite de copaiba 0.1 mL/rata
G 4	Aceite de copaiba 0.5 mL/rata
G 5	Aceite de copaiba 1 mL/rata

b) Población, muestra y muestreo

Población

Según Arias, et al. (2016), considera a la población como una agrupación de personas, maquinas o enunciados que el investigador selecciona debido a ciertas características indispensables en la investigación. La población, estará constituida por una población *Rattus rattus* y aceite de *Copaifera paupera* (copaiba).

Criterios de inclusión

- Se incluyeron *Rattus rattus* variedad albina cepa Holtzman sanas.
- Se tomarán en cuenta aceite de copaiba.

Criterios de exclusión

- Se excluirán ratones de otras cepas, ratas viejas y enfermos.
- Se excluirán copaiba en mal estado de conservación.

Muestra

La muestra está representada por un grupo de unidades de una población, los mismos que cumplen ciertos criterios de inclusión y exclusión, deben estar en una cantidad representativa y es factible de precisar sus características durante la elaboración del plan de investigación (Hernández, et al., 2014). La muestra estará conformada 20 ratas albinas y 250 mL de aceite de copaiba.

Técnica de muestreo

Según Kinnear y Taylor, (1998), el muestreo se puede clasificar en probabilístico y no probabilístico; el muestre probabilístico es cuando cada individuo de la población tiene la misma posibilidad de ser seleccionado. Por tanto, éste estudio considerará al muestreo probabilístico, ya que todos los especímenes tuvieron la posibilidad de ser seleccionados y formar parte del estudio.

c) Técnicas e instrumentos de investigación

Obtención de la muestra vegetal:

La muestra de aceite de copaiba fue adquirida de un centro naturista ubicado en el centro de Chimbote en cantidad suficiente de 250 mL, la muestra vegetal será conservada en refrigeración y no será abierta hasta su uso.

Determinación fisicoquímica de los componentes del aceite de *Copaiba paupera*.

La identificación fisicoquímica de los componentes del aceite de copaiba paupera, se realizó una búsqueda de información de fuentes confiables de tipo secundaria, las mismas que fueron ordenados utilizando una tabla de recolección de datos y considerando los autores.

Determinación del efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera Paupera* (copaiba). (Ochoa, 2008).

Para determinar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con inducción de daño hepático por paracetamol, se utilizaran 20 ratas albinas cepa Holtzman, distribuidas en cinco grupos de 4 ratas cada grupo, administrándose al 1° SSF 4 mL/Kg, el 2° Silimarina 15 mg/Kg el 3°, 4° y 5° recibirán el aceite de copaiba en volúmenes de 0.1; 0,5 y 1 mL respectivamente, todos los especímenes recibirán paracetamol 400 mg/Kg vía oral diariamente por cinco días, una hora antes de la administración de los tratamientos. Luego se les tomará una muestra de sangre por punción cardiaca y se evaluará colesterol, HDL, TG, urea, TGP, Fosfatasa alcalina.

d) Procesamiento y análisis de la información

Valderrama (2015), considera que posterior a la recopilación de la información, se debe de proceder a aplicar mecanismos estadísticos para dar solución a nuestro problema, de tal manera permita aceptar o rechazar nuestras teorías planteadas. Los volúmenes promedios de orina obtenidos después de cinco horas fueron recolectados en una tabla de recolección de datos elaborados por el autor, y se utilizaron para aplicar la estadística descriptiva donde utilizando tablas se expresó mediante el valor medio, error estándar, mediana, etc, Se utilizó el programa estadístico Excel, considerándose una confiabilidad del 95%.

7 Resultados

Tabla 1

Estudio físico-químico del aceite de Copaiba Paupera (copaiba).

Parámetro	cantidades
Densidad a 23°C (g/mL)	0.966
Viscosidad a 40°C (mm ² /s)	53.3
Acidez (%P/p A, oleico)	17.99
Índice de yodo (g yodo/100 g)	189.1
Índice de saponificación (mg KOH/g)	48.6

En la tabla 1. Se observa los valores de los parámetros fisicoquímicos del aceite de *Copaiba paupera* (copaiba), tomado de Espitia et al, (2018).

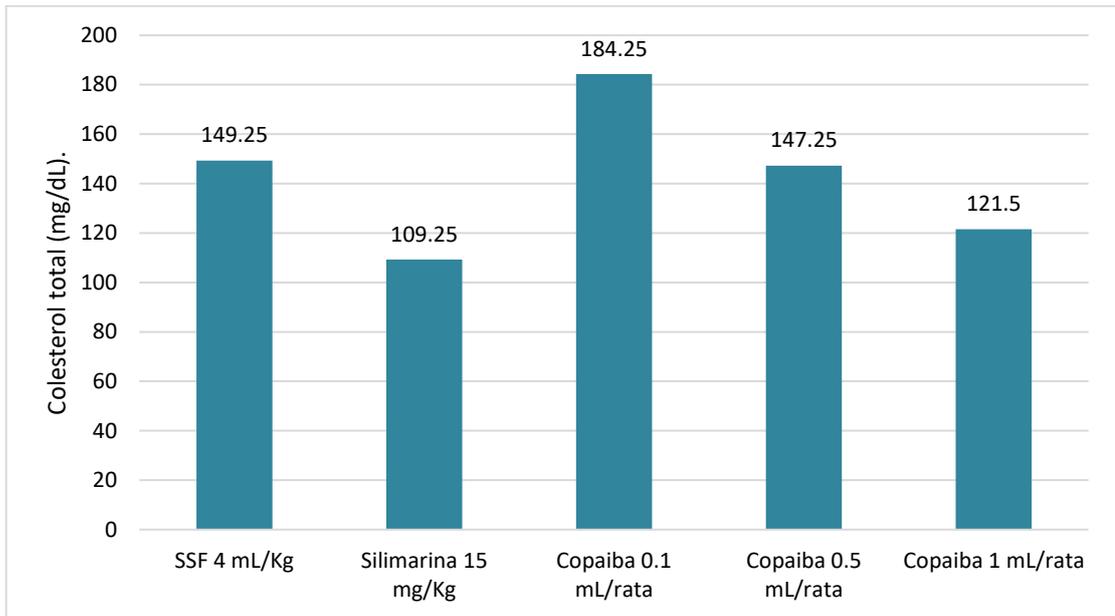


Figura 1. Valores de colesterol total CT (mg/dL.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

En la figura 1, se puede observar el promedio de los valores de colesterol total en las muestras sanguíneas en ratas, encontrándose un valor de 149.25 mg/dL para el control SSF 4 mL/Kg, 109.25 mg/dL para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y de 184.25; 147.25 y 121.5 mg/dL para los grupos que recibieron el aceite de copaiba en volúmenes de 0.1; 0.5 y 1 mL respectivamente.

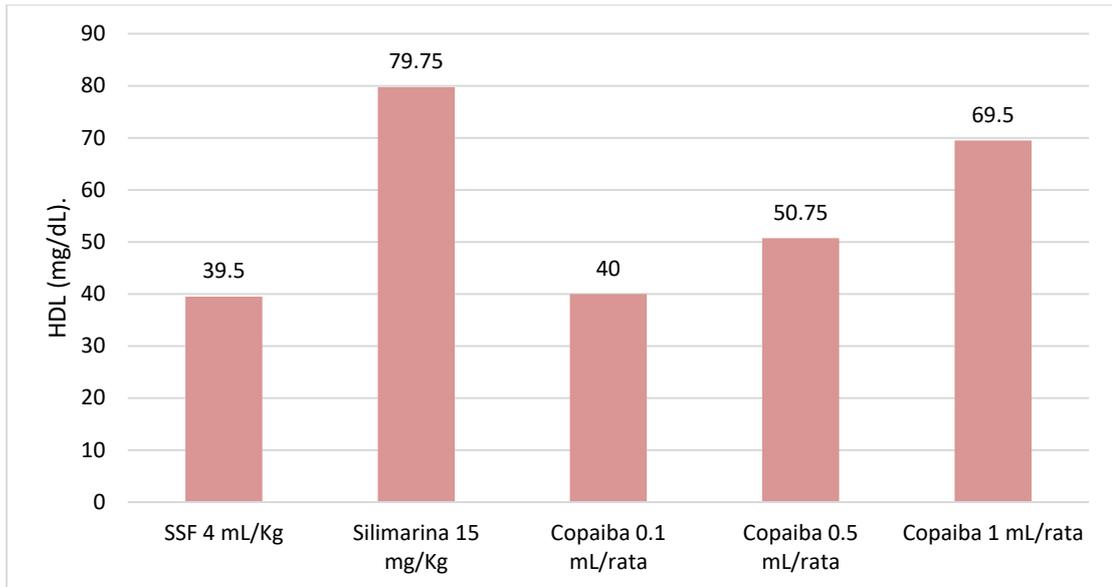


Figura 2. Valores de lipoproteínas de alta densidad HDL (mg/dL.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

En la figura 2, se puede observar el promedio de los valores HDL en las muestras sanguíneas en ratas, encontrándose un valor de 39.5 mg/dL para el control SSF 4 mL/Kg, 79.75 mg/dL para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y de 40; 50.75 y 69.5 mg/dL para los grupos que recibieron el aceite de copaiba en volúmenes de 0.1; 0.5 y 1 mL respectivamente.

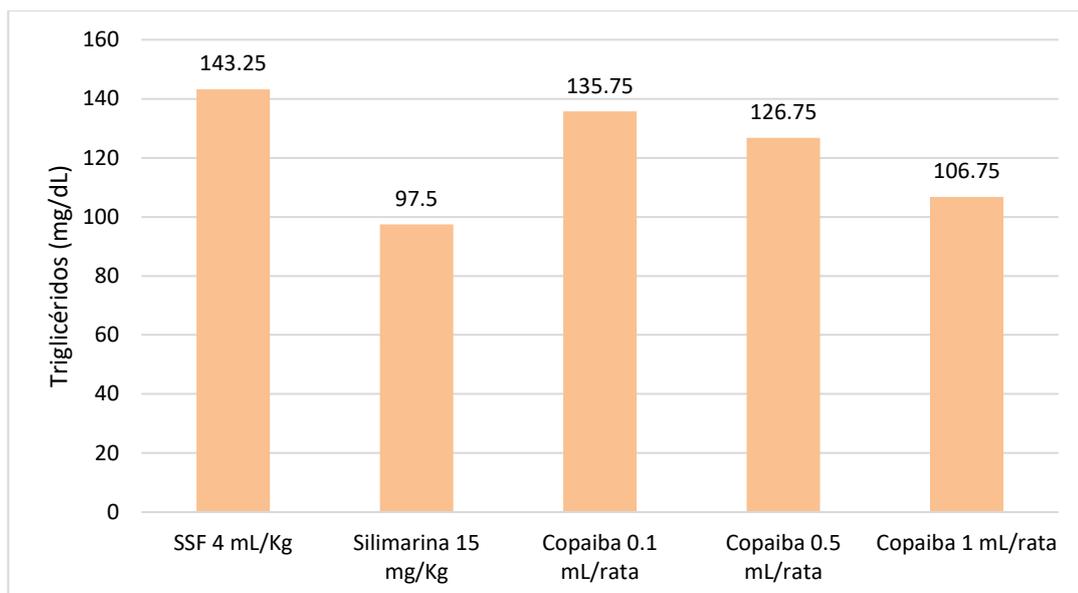


Figura 3. Valores de triglicéridos (mg/dL.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

En la figura 3, se puede observar el promedio de los valores Triglicéridos en las muestras sanguíneas en ratas, encontrándose un valor de 143.25 mg/dL para el control SSF 4 mL/Kg, 97.5 mg/dL para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y de 135.75; 126,75 y 106.75 mg/dL para los grupos que recibieron el aceite de copaiba en volúmenes de 0.1; 0.5 y 1 mL respectivamente.

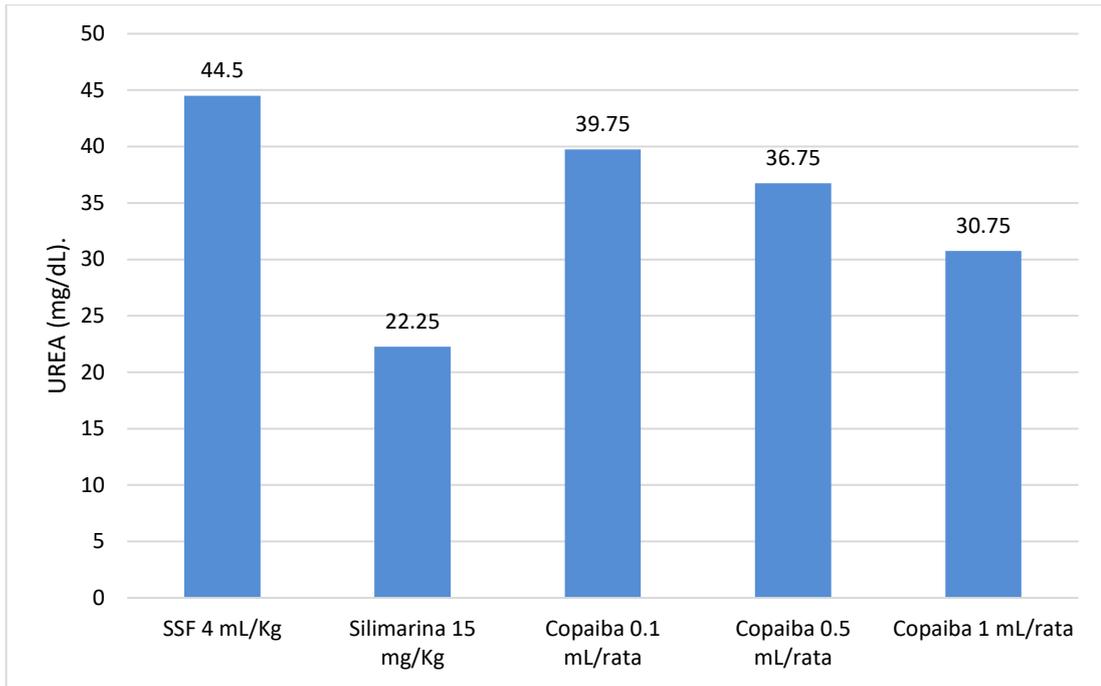


Figura 4. Valores de UREA (mg/dL.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

En la figura 4, se puede observar el promedio de los valores de UREA en las muestras sanguíneas en ratas, encontrándose un valor de 44.5 mg/dL para el control SSF 4 mL/Kg, 22.25 mg/dL para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y de 39.75; 36,75 y 30.75 mg/dL para los grupos que recibieron el aceite de copaiba en volúmenes de 0.1; 0.5 y 1 mL respectivamente.

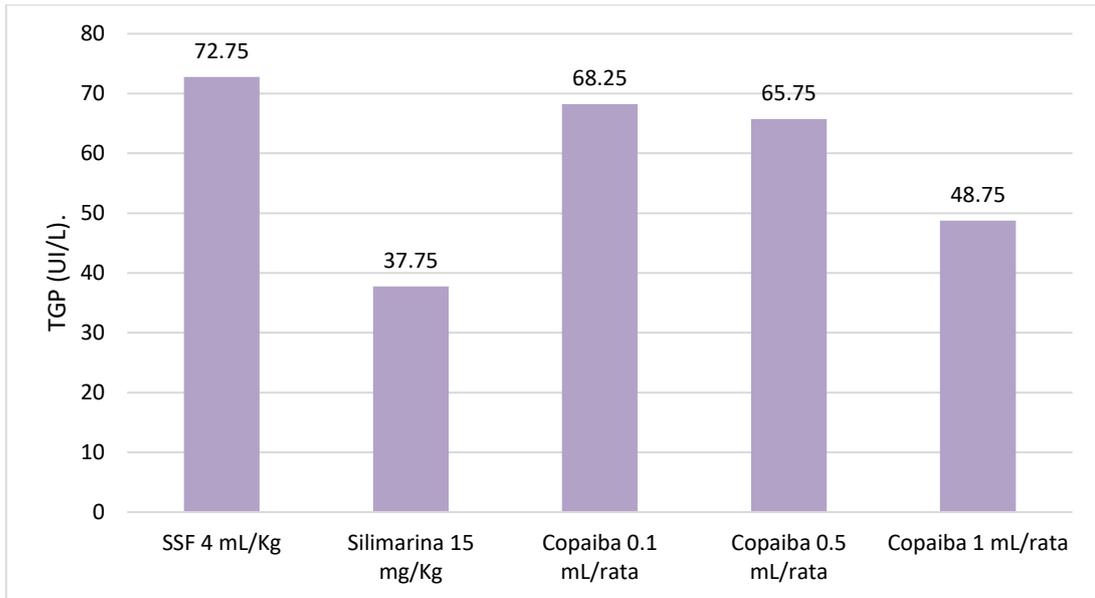


Figura 5. Valores Transaminasa Glutámico Pirúvica TGP (UI/L.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

En la figura 5, se puede observar el promedio de los valores TGP en las muestras sanguíneas en ratas, encontrándose un valor de 72.75 UI/L para el control SSF 4 mL/Kg, 37.75 UI/L para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y de 68.25; 65,75 y 48.75 UI/L para los grupos que recibieron el aceite de copaiba en volúmenes de 0.1; 0.5 y 1 mL respectivamente.

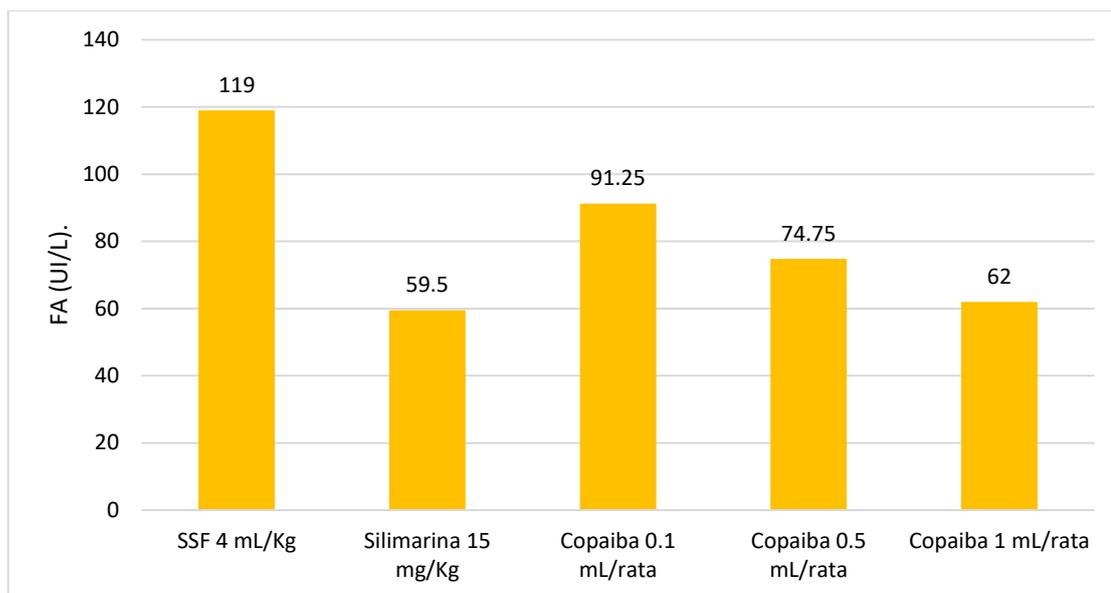


Figura 6. Valores Fosfatasa alcalina FA (UI/L.) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

En la figura 6, se puede observar el promedio de los valores FA en las muestras sanguíneas en ratas, encontrándose un valor de 119 UI/L para el control SSF 4 mL/Kg, 59.5 UI/L para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y de 91.25; 74,75 y 62 UI/L para los grupos que recibieron el aceite de copaiba en volúmenes de 0.1; 0.5 y 1 mL respectivamente.

8 Análisis y discusión

En la tabla 1, se presentan los parámetros fisicoquímicos del aceite de *Copaiba paupera*, reportándose una densidad (23°C) de 0.966 g/mL, viscosidad (40°C) 53.3 mm²/s, acidez (%P/p A. oleico) de 17.99, índice de yodo (g yodo/100g) de 189.1 y un índice de saponificación (mg KOH/g), los mismos que fueron tomados de Espitia et al., 2018.

Para determinar el efecto hepatoprotector del aceite de copaiba se indujo el daño hepático con paracetamol 400 mg/kg en ratas y se administraron los tratamientos, al final de la experimentación se tomó una muestra de sangre por punción cardiaca, para evaluar el perfil hepático.

Se encontró que el valor promedio de colesterol total en las muestras sanguíneas en ratas, fueron de 149.25 mg/dL para el control SSF 4 mL/Kg, 109.25 mg/dL para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y para el aceite de copaiba fue de 184.25 mg/dL (0.1 mL); 147.25 mg/dL (0.5mL) y 121.5 mg/dL (1 mL). (Figura 1), dichos valores se encuentran dentro de los parámetros normales de 25 – 200 mg/dL, ya que valores superiores podría ser causante de problemas cardiacos e infartos.

El valor promedio de lipoproteína de elevada densidad en las muestras sanguíneas en ratas, fueron de 39.5 mg/dL para el control SSF 4 mL/Kg, 79.75 mg/dL para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y para el aceite de copaiba fue de 40 mg/Kg (0.1 mL); 50.75 mg/Kg (0.5 mL) y 69.5 mg/dL (1 mL). (Figura 2), éstos valores encontrados en los tratamientos se encuentran en concentraciones

superiores que es de 50 mg/dL, siendo favorable ya que valores menores a 35 mg/dL provocaría riesgo cardiovascular.

Los valores Triglicéridos en las muestras sanguíneas en ratas, fueron de 143.25 mg/dL para el control SSF 4 mL/Kg, 97.5 mg/dL para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y para el aceite de copaiba fueron de 135.75 mg/dL (0.1 mL); 126,75 mg/dL (0.5 mL) y 106.75 mg/dL (1 mL) (Figura 3), los resultados encontrados mantienen a los triglicéridos dentro de los parámetros normales como son los menores a 150 mg/dL, esto es importante ya que si los triglicéridos incrementaría, éstos también aumentarían el riesgo de un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular.

Los valores de UREA en las muestras sanguíneas en ratas con daño hepático fueron de 44.5 mg/dL para el control SSF 4 mL/Kg, 22.25 mg/dL, así también para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg, mientras que los grupos que recibieron aceite de copaiba fueron de 39.75 mg/dL (0.1 mL); 36,75 mg/dL (0.5 mL) y 30.75 mg/dL (1 mL) (Figura 4). Éstos valores son normales ya que se encuentran entre 40-50mg/dl; ya que si se elevan provocaría temblores, letargia, sabor metálico y amargo en la boca, pericarditis, hipotermia e hipotensión.

Los valores de TGP encontrados fueron de de 72.75 UI/L para el control SSF 4 mL/Kg, 37.75 UI/L, mientras que para el grupo que recibió el estándar farmacológico Silimarina 15 mg/Kg y para el aceite de copaiba fue de 68.25 UI/L (Copaiba 0.1 mL); 65.75 UI/L (Copaiba 0.5 mL) y 48.75 UI/L (Copaiba 1 mL) (Figura 5). Siendo los valores normales menores a 40 UI/L, por tanto el grupo que tuvo menor efecto fue el

que recibió copaiba en volumen de 1 mL, ya que valores elevados indicaría inflamación hepática.

La fosfatasa alcalina en sangre mostró valores de 119 UI/L para el grupo control que recibió SSF 4 mL/Kg, mientras que para el grupo que recibió Silimarina 15 mg/Kg fue 59.5 UI/L, además de observarse valores promedio de 91.25 UI/L (copaiba 0.1 mL); 74,75 UI/L (copaiba 0.5 mL) y de 62 UI/L (copaiba 1 mL) (Figura 6). Siendo los valores normales los que se encuentran entre 44-147 UI/L, ya que valores elevados indica daño hepático y de huesos.

Todos los resultados encontrados se ven apoyados por los trabajos de Paasaca y Genoveva (2021), quienes encontraron que las hojas de copaiba en concentraciones de 500 mg/kg tubo efecto significativo similar de silimarina, relacionado con la presencia de metabolitos secundarios frente a daño inducido por paracetamol en ratas albinas.

9 Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

1. El estudio fisicoquímico permitió determinar los parámetros del aceite de copaiba como la densidad, viscosidad, acidez, índice de yodo y de saponificación.
2. Se encontró que el aceite de copaiba administrada en volúmenes de 1 mL presento una elevada actividad hepatoprotectora con una eficacia equivalente al del estándar farmacológico silimarina.
3. Se concluye que el aceite de copaiba tiene actividad hepatoprotectora en ratas con inducción de daño hepático por paracetamol.

Recomendaciones

1. Realizar investigaciones donde se determine la actividad hepatoprotectora de la copaiba administrado por diferentes vías de administración.
2. Realizar estudios de seguridad aguda y crónica del aceite de copaiba en roedores.
3. Realizar estudios de identificación de principales ácidos grasos presentes en el aceite de copaiba.

10 Referencias bibliográficas

- Aliaga Aliaga, K., & Coari Huahuacondori, C. G. (2022). Efecto hepatoprotector del extracto seco de tumbo (*Passiflora mollissima*) y lúcuma (*Pouteria lucuma*) en ratas wistar (*Rattus norvegicus* var. *albinus*) inducidas a hepatotoxicidad.
- Arias-Gómez, J., Villasís-Keever, M. Á., & Novales, MGM (2016). El protocolo de investigación III: la población de estudio. *Revista Alergia México* , 63 (2), 201-206.
- Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa, G., et al. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage, 41:845-850.
- Chacón, LCT, Valderrama, NRFR, Aguilera, DFT, González, JMT, & Mora, MAT (2020). Uso de los recursos de la biodiversidad: estudio de caso de la oleorresina de copaiba (*copaifera* spp.) en la medicina tradicional en el departamento del Meta-Colombia. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental* , 11 (1), 53-64.
- Cronquist, A. (1988). The evolution and classification of flowering plants. New York: The New York Botanical Garden, 555.
- CYTED. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-I. Búsqueda de principios bioactivos de plantas de la región. Manual de técnicas de investigación; 1995. p.220.
- Duran-Gomez, M., & Rodriguez-Benito, A. J. (2020). Fortalecimiento de Competencias Matemáticas de Predicción, Interpretación y Cálculo de Probabilidades, Mediante Schoology, Scratch y Aplicación del Pensamiento Computacional en Estudiantes de Grado Cuarto.
- Enciso, E. C., Aguilar, E. J., Común, P. W., & Condorhuamán, Y. M. (2020). Efecto hepatoprotector y actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico del fruto de dos variedades de *Opuntia megacantha* “Tuna”. *Cienc. Investig*, 23.
- Espitia Cubillos, A. A., Delgado Tobón, A. E., & Aperador Chaparro, W. A. (2018). Oleorresina de copaiba como materia prima para la producción de biodiésel. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 34(2), 317-329.

- Funes Rivera, S. (2021). Evaluación del efecto nefroprotector y hepatoprotector del extracto metanólico de hojas de *Bauhinia forficata* en ratones inducidos a daños renal y hepático (Master's thesis).
- Flores Barrios, A. (2022). Efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de *Petroselinum crispum* (mill.) f. (perejil) en *Rattus rattus* var *albinus* con hepatotoxicidad inducida
- Hernández-Guerrero, V. G., Meléndez-Camargo, M. E., Márquez-Flores, Y. K., & Arreguín-Sánchez, M. (2018). Estudio etnobotánico y evaluación de la actividad antiinflamatoria de *Geranium seemanii* Peyr.(municipio de Ozumba, Estado de México). *Polibotánica*, (46), 287-303.
- Hernández, R., Fernández, C. & Baptista, P. (2006). *Metodología de la Investigación*. México: Mc Graw Hill.
- Hernández, R., Fernández, C y Baptista, M. (2014). *Metodología de la investigación sexta edición*. México D.F, México: McGRAW –HILL.
- Kinnear, C y Taylor, R. (1998). *Investigación de mercados*. México. Mc. Graaw Hill.
- Leandro, L.M., De Sousa, F., Barbosa, P., Neves, J., Da Silva J.A., Da Veiga-Junior, V.F. (2015). Chemistry and biological activities of terpenoids from *Copaiba* (*Copaifera* spp.) oleoresins. *Molecules*. 17(4):3866– 89.
- Lock, O. (2017). Generalidades sobre el análisis fitoquímico. En *Investigación Fitoquímica. Métodos en el Estudio de Productos Naturales* (3.a ed.). Recuperado de http://167.249.11.60/anc_j28.1/index.php?option=com_content&view=article&id=333:3ra-edicion-del-libro-investigacion-fitoquimica-metodos-en-el-estudio-de-productos-naturales-de-a-t-dra-olga-lock&catid=61
- López-Lirola, A., González-Reimers, E., Martín, R., Santolaria-Fernández, F., Galindo-Martín, L., Abreu-González, P., González-Hernández, T., Valladares-Parrilla, F. (2003) Protein deficiency and muscle damage in carbon tetrachloride induced liver cirrhosis. *Food Chem Toxicol*. 41(12):1789-97.
- Machaca, S. (2015). Efecto de *Copaifera paupera* en el aspecto clínico de la recuperación de la mucosa alveolar post exodoncia en pacientes atendidos en el salud de Juliaca. Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez.

- Medina, E., y Kaempffer, A. (2002). Cirrosis hepática en Chile. *Revista Chilena de Salud Pública*, Vol 6 (1): 3.
- Ochoa, C., Granada, C., Borja, R., Borjas, P., Ortiz, J, et al.(2008). Efecto protector del *Peumus boldus* en ratas con toxicidad hepática inducida por paracetamol. *CIMEL*. 13(1).
- Paasaca, M. y Genoveva, J. (2021). Efecto hepatoprotector del extracto etanólico de las hojas de *Copaifera paupera* (Herzog) Dwyer (copaiba) en ratas albinas.
- Pereira, DL, Cunha, APSD, Cardoso, CRP, Rocha, CQD, Vilegas, W., Senhorin, AP, & Senhorin, VDG (2018). Efectos antioxidantes y hepatoprotectores de extractos etanólicos y de acetato de etilo de corteza de tallo de *Copaifera multijuga* (Fabaceae) en ratones. *Acta Amazónica*, 48 , 347-357.
- Valderrama, S. (2015). *Pasos para elaborar proyectos de investigación científica* (2.a ed., Vol. 1). Alianza Editorial.

11 Agradecimiento.

A Nuestro padre todo poderosos por haberme guiado en todo momento del
desarrollo de mi carrera.

A mis padres, amigos y docentes por su apoyo y consejos.

Muchas gracias.

12 Anexos

Anexo 1

Ficha de recolección de datos (instrumento)

n°	Tratamientos	CT	HDL	TRI	U	TGP	FA
1	SSF 4 mL/Kg	143	42	143	40	70	116
2	SSF 4 mL/Kg	154	40	136	45	68	110
3	SSF 4 mL/Kg	140	36	150	42	80	120
4	SSF 4 mL/Kg	160	40	144	51	73	130
5	Silimarina 15 mg/Kg	105	79	90	21	36	56
6	Silimarina 15 mg/Kg	103	75	105	24	35	60
7	Silimarina 15 mg/Kg	112	80	95	19	38	63
8	Silimarina 15 mg/Kg	117	85	100	25	42	59
9	Copaiba 0.1 mL/rata	183	43	136	40	78	95
10	Copaiba 0.1 mL/rata	180	40	138	38	70	90
11	Copaiba 0.1 mL/rata	190	38	139	44	60	92
12	Copaiba 0.1 mL/rata	184	39	130	37	65	88
13	Copaiba 0.5 mL/rata	145	50	122	36	62	72
14	Copaiba 0.5 mL/rata	150	51	136	39	64	71
15	Copaiba 0.5 mL/rata	150	52	125	32	70	80
16	Copaiba 0.5 mL/rata	144	50	124	40	67	76
17	Copaiba 1 mL/rata	120	69	104	26	52	65
18	Copaiba 1 mL/rata	125	76	110	32	48	66
19	Copaiba 1 mL/rata	123	70	106	36	53	60
20	Copaiba 1 mL/rata	118	63	107	29	42	57

Anexo 2

Matriz de consistencia

Problema	Variab les	Objetivos	Hipótesis	Metodología
<p>¿Cuál será el efecto hepatoprotector del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) en ratas con inducción de daño hepático por paracetamol?</p>	Daño hepático	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar el efecto hepatoprotector del aceite de <i>Copaifera paupera</i> en ratas con inducción de daño hepático por paracetamol.</p>	<p>Hipótesis alternativa:</p> <p>Ha= El aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) tiene efecto hepatoprotector en ratas con inducción de daño hepático por paracetamol.</p>	<p>Tipo de Investigación: Básica</p> <p>Diseño de Investigación: Experimental</p> <p>Población: <i>Mus musculus</i></p> <p>Muestra: 20 ratas albinas, 250 ml de aceite de copaiba</p> <p>Técnica e Instrumento de recolección de datos: Se utilizó la técnica de la observación y como instrumento una tabla de recolección de datos.</p>
	<i>Copaifera paupera</i> (copaiba)	<p>Objetivos específicos</p> <p>Realizar el estudio fisicoquímico del aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba).</p> <p>Realizar una revisión de los componentes presentes en el aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba).</p>	<p>Hipótesis nula:</p> <p>Ho= El aceite de <i>Copaifera paupera</i> (copaiba) No tiene efecto hepatoprotector en ratas con</p>	

		<i>Evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de Copaifera paupera (copaiba) en ratas con inducción de daño hepático por paracetamol.</i>	<i>inducción de daño hepático por paracetamol</i>	
--	--	---	---	--

Anexo 3

Anexo 3.1. Estadística descriptiva de los datos obtenidos de colesterol total CT (mg/dL) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Parámetros	SSF 4 mL/Kg	Silimarina 15 mg/Kg	Copaiba 0.1 mL/rata	Copaiba 0.5 mL/rata	Copaiba 1 mL/rata
Media	149,25	109,25	184,25	147,25	121,50
Error típico	4,68	3,22	2,10	1,60	1,55
Mediana	148,50	108,50	183,50	147,50	121,50
Moda	#N/A	#N/A	#N/A	150,00	#N/A
Desviación estándar	9,36	6,45	4,19	3,20	3,11
Varianza de la muestra	87,58	41,58	17,58	10,25	9,67
Curtosis	-3,63	-2,87	1,83	-5,52	-2,43
Coefficiente de asimetría	0,26	0,41	1,01	-0,08	0,00
Rango	20,00	14,00	10,00	6,00	7,00
Mínimo	140,00	103,00	180,00	144,00	118,00
Máximo	160,00	117,00	190,00	150,00	125,00
Suma	597,00	437,00	737,00	589,00	486,00
Cuenta	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Nivel de confianza(95,0%)	14,89	10,26	6,67	5,09	4,95

Anexo 3.2. Análisis de varianza de los datos obtenidos de colesterol total CT (mg/dL) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN				
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 4 mL/Kg Silimarina 15 mg/Kg	4	597	149,25	87,5833333
Copaiba 0.1 mL/rata	4	437	109,25	41,5833333
Copaiba 0.5 mL/rata	4	737	184,25	17,5833333
Copaiba 1 mL/rata	4	589	147,25	10,25
	4	486	121,5	9,66666667

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	13430,2	4	3357,55	100,7265	1,1968E-10	3,05556828
Dentro de los grupos	500	15	33,3333333			
Total	13930,2	19				

Anexo 3.3. Estadística descriptiva de los datos obtenidos de HDL (mg/dL) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Parámetros	SSF 4 mL/Kg	Silimarina 15 mg/Kg	Copaiba 0.1 mL/rata	Copaiba 0.5 mL/rata	Copaiba 1 mL/rata
Media	39,50	79,75	40,00	50,75	69,50
Error típico	1,26	2,06	1,08	0,48	2,66
Mediana	40,00	79,50	39,50	50,50	69,50
Moda	40,00	#N/A	#N/A	50,00	#N/A
Desviación estándar	2,52	4,11	2,16	0,96	5,32
Varianza de la muestra	6,33	16,92	4,67	0,92	28,33
Curtosis	2,23	1,28	1,50	-1,29	1,32
Coficiente de asimetría	-1,13	0,36	1,19	0,85	0,00
Rango	6,00	10,00	5,00	2,00	13,00
Mínimo	36,00	75,00	38,00	50,00	63,00
Máximo	42,00	85,00	43,00	52,00	76,00
Suma	158,00	319,00	160,00	203,00	278,00
Cuenta	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Nivel de confianza(95,0%)	4,00	6,54	3,44	1,52	8,47

Anexo 3.4. Análisis de varianza de los datos obtenidos de HDL (mg/dL) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 4 mL/Kg	4	158	39,5	6,33333333
Silimarina 15 mg/Kg	4	319	79,75	16,9166667
Copaiba 0.1 mL/rata	4	160	40	4,66666667
Copaiba 0.5 mL/rata	4	203	50,75	0,91666667
Copaiba 1 mL/rata	4	278	69,5	28,3333333

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	5208,3	4	1302,075	113,884111	4,9347E-11	3,05556828
Dentro de los grupos	171,5	15	11,4333333			
Total	5379,8	19				

Anexo 3.5. Estadística descriptiva de los datos obtenidos de triglicéridos (mg/dL) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Parámetros	SSF 4 mL/Kg	Silimarina 15 mg/Kg	Copaiba 0.1 mL/rata	Copaiba 0.5 mL/rata	Copaiba 1 mL/rata
Media	143,25	97,50	135,75	126,75	106,75
Error típico	2,87	3,23	2,02	3,15	1,25
Mediana	143,50	97,50	137,00	124,50	106,50
Moda	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
Desviación estándar	5,74	6,45	4,03	6,29	2,50
Varianza de la muestra	32,92	41,67	16,25	39,58	6,25
Curtosis	1,39	-1,20	2,03	3,30	0,93
Coefficiente de asimetría	-0,26	0,00	-1,47	1,76	0,56
Rango	14,00	15,00	9,00	14,00	6,00
Mínimo	136,00	90,00	130,00	122,00	104,00
Máximo	150,00	105,00	139,00	136,00	110,00
Suma	573,00	390,00	543,00	507,00	427,00
Cuenta	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Nivel de confianza(95,0%)	9,13	10,27	6,41	10,01	3,98

Anexo 3.6. Análisis de varianza de los datos obtenidos de triglicéridos (mg/dL) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
SSF 4 mL/Kg Silimarina 15 mg/Kg	4	573	143,25	32,9166667
Copaiba 0.1 mL/rata	4	390	97,5	41,6666667
Copaiba 0.5 mL/rata	4	543	135,75	16,25
Copaiba 1 mL/rata	4	507	126,75	39,5833333
	4	427	106,75	6,25

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	5984	4	1496	54,7317073	9,0513E-09	3,05556828
Dentro de los grupos	410	15	27,3333333			
Total	6394	19				

Anexo 3.7. Estadística descriptiva de los datos obtenidos de UREA (mg/dL) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Parámetros	SSF 4 mL/Kg	Silimarina 15 mg/Kg	Copaiba 0.1 mL/rata	Copaiba 0.5 mL/rata	Copaiba 1 mL/rata
Media	44,50	22,25	39,75	36,75	30,75
Error típico	2,40	1,38	1,55	1,80	2,14
Mediana	43,50	22,50	39,00	37,50	30,50
Moda	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
Desviación estándar	4,80	2,75	3,10	3,59	4,27
Varianza de la muestra	23,00	7,58	9,58	12,92	18,25
Curtosis	0,58	-3,03	0,76	-0,58	-0,68
Coficiente de asimetría	1,02	-0,32	1,14	-0,89	0,29
Rango	11,00	6,00	7,00	8,00	10,00
Mínimo	40,00	19,00	37,00	32,00	26,00
Máximo	51,00	25,00	44,00	40,00	36,00
Suma	178,00	89,00	159,00	147,00	123,00
Cuenta	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Nivel de confianza(95,0%)	7,63	4,38	4,93	5,72	6,80

Anexo 3.8. Análisis de varianza de los datos obtenidos de UREA (mg/dL) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
SSF 4 mL/Kg	4	178	44,5	23
Silimarina 15 mg/Kg	4	89	22,25	7,58333333
Copaiba 0.1 mL/rata	4	159	39,75	9,58333333
Copaiba 0.5 mL/rata	4	147	36,75	12,9166667
Copaiba 1 mL/rata	4	123	30,75	18,25

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1185,2	4	296,3	20,7686916	5,6294E-06	3,05556828
Dentro de los grupos	214	15	14,2666667			
Total	1399,2	19				

Anexo 3.9. Estadística descriptiva de los datos obtenidos de TGP (UI/L) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Parámetros	SSF 4 mL/Kg	Silimarina 15 mg/Kg	Copaiba 0.1 mL/rata	Copaiba 0.5 mL/rata	Copaiba 1 mL/rata
Media	72,75	37,75	68,25	65,75	48,75
Error típico	2,63	1,55	3,84	1,75	2,50
Mediana	71,50	37,00	67,50	65,50	50,00
Moda	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
Desviación estándar	5,25	3,10	7,68	3,50	4,99
Varianza de la muestra	27,58	9,58	58,92	12,25	24,92
Curtosis	1,09	0,76	-0,26	-1,60	0,00
Coefficiente de asimetría	1,16	1,14	0,50	0,32	-1,06
Rango	12,00	7,00	18,00	8,00	11,00
Mínimo	68,00	35,00	60,00	62,00	42,00
Máximo	80,00	42,00	78,00	70,00	53,00
Suma	291,00	151,00	273,00	263,00	195,00
Cuenta	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Nivel de confianza(95,0%)	8,36	4,93	12,21	5,57	7,94

Anexo 3.10. Análisis de varianza de los datos obtenidos de TGP (UI/L) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 4 mL/Kg Silimarina 15 mg/Kg	4	291	72,75	27,58333333
Copaiba 0.1 mL/rata	4	151	37,75	9,583333333
Copaiba 0.5 mL/rata	4	273	68,25	58,9166667
Copaiba 1 mL/rata	4	263	65,75	12,25
	4	195	48,75	24,9166667

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	3504,8	4	876,2	32,8780488	2,917E-07	3,05556828
Dentro de los grupos	399,75	15	26,65			
Total	3904,55	19				

Anexo 3.11. Estadística descriptiva de los datos obtenidos de FA (UI/L) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Parámetros	SSF 4 mL/Kg	Silimarina 15 mg/Kg	Copaiba 0.1 mL/rata	Copaiba 0.5 mL/rata	Copaiba 1 mL/rata
Media	119,00	59,50	91,25	74,75	62,00
Error típico	4,20	1,44	1,49	2,06	2,12
Mediana	118,00	59,50	91,00	74,00	62,50
Moda	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
Desviación estándar	8,41	2,89	2,99	4,11	4,24
Varianza de la muestra	70,67	8,33	8,92	16,92	18,00
Curtosis	0,71	0,91	-0,42	-1,65	-3,44
Coefficiente de asimetría	0,65	0,00	0,42	0,70	-0,37
Rango	20,00	7,00	7,00	9,00	9,00
Mínimo	110,00	56,00	88,00	71,00	57,00
Máximo	130,00	63,00	95,00	80,00	66,00
Suma	476,00	238,00	365,00	299,00	248,00
Cuenta	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Nivel de confianza(95,0%)	13,38	4,59	4,75	6,54	6,75

Anexo 3.12. Análisis de varianza de los datos obtenidos de FA (UI/L) al evaluar el efecto hepatoprotector del aceite de *Copaifera paupera* (copaiba) en ratas con daño hepático inducido por paracetamol.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 4 mL/Kg Silimarina 15 mg/Kg	4	476	119	70,6666667
Copaiba 0.1 mL/rata	4	238	59,5	8,33333333
Copaiba 0.5 mL/rata	4	365	91,25	8,91666667
Copaiba 1 mL/rata	4	299	74,75	16,9166667
	4	248	62	18

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	9643,7	4	2410,925	98,1380597	1,4434E-10	3,05556828
Dentro de los grupos	368,5	15	24,5666667			
Total	10012,2	19				