

TRATAMIENTO DE HEPATOPATIAS EQUINAS CON SILIMARINA

Audisio, S.N.¹; Audisio, S.A.¹; Maria, A.E.³; Toso, R.⁴; Toribio, M.³; Merlassino, J.¹; Frances, O.¹; Verna, E.C.¹

RESUMEN

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

Palabras Claves: equino, silimarina, hígado, radicales libres

SUMMARY

Authors treated nine horses that showed hepatic disease with 0,3 g/100 Kg of silymarin, active principle of *Silybium marianuum*. Before animals were treated they were evaluated, through clinical sintoms, serum analysis: hepatic enzymogram, cholesterol, uremia, proteins, total and direct bilirrubin and bromosulfoftalein functional test. All equines showed clinical remission confirmed after treatment through serum levels and functional test.

Key words: equine, silimarín, liver, free radicals

INTRODUCCION

Los equinos de deportes poseen la particularidad de padecer

hepatopatías, con mayor frecuencia respecto a los que no son sometidos a las mismas exigencias de entrenamiento exhaustivo, que da comienzo a edad temprana (2 años).

¹ Cátedra Técnica y Patología Quirúrgica FCV-UNLPam

² Docente Investigador Cátedra Histología ² Fac. Cs. Exactas y Nat. UNLPam

³ Docente Investigador Cátedra Farmacología y Toxicología FCV-UNLPam

E-mail fveterinaria@unlpam.edu.ar

A este factor se suman la continúa y muchas veces inadecuada administración de estimulantes, anabólicos, vitaminas, antiinflamatorios, antiparasitarios, alimentos concentrados, alimentos contaminados por hongos (Popper y Schaffner, 1972), procesos infecciosos (De Ritis, F., 1977), etc. que generan la eliminación de metabolitos que provocan alteraciones hepáticas de carácter agudas y crónicas. Estos animales han sido denominados equinos hepáticos crónicos (Rodríguez Toledo y Amasino, 1971). En estos equinos es frecuente la insuficiencia hepática caracterizada por trastorno de la secreción biliar, que llega a causar lesiones del parénquima (Cunningham, 1996; García Sacristán, 1995; Heath y Olusanya, 1992) con aumento de las enzimas, bilirrubina, cuerpos cetónicos y acidosis. Los riñones frecuentemente participan de estos trastornos, provocando en ocasiones el síndrome hepatonefrosis que se caracteriza por la predominancia de ictericia, postración, púrpuras e hipotermia.

El síndrome hepato cerebral es de curso crónico, en el cual el hígado pierde la función de desintoxicación de sustancias, resultantes de las fermentaciones intestinales, o del abuso de dietas hiperproteicas (De Ritis, 1977).

En los equinos el tinte amarillento de las conjuntivas y mucosas, determinan el síndrome icterico, como consecuencia de su impregnación por los pigmentos biliares, que se forman a expensas de la hemoglobina dando origen a la bilirrubina (Blood et al., 1988; De Ritis, 1977; Popper y Schaffner, 1972).

Las hepatitis por causas tóxicas son frecuentes y se deben a intoxicaciones de carácter endógeno o alimentario. Entre las primeras, de origen intestinal, se pueden citar las obstrucciones por fecalomas, torsiones y vólvulos; y entre las segundas, la ingestión de ciertas plantas como el senecio, el trébol híbrido y las

micotoxicosis (Blood et al., 1988; Rodríguez Toledo y Amasino, 1971)⁸

La silimarina, principio activo del *Silybum marianum* (cardo mariano) es un flavonoide que se encuentra constituido por una mezcla de silybina, silidianina y silicristina, que se halla en el vegetal en una proporción del 1,5 al 3% (Bors, et al., 1985; Valenzuela et al., 1988; Zi et al., 1978). El mecanismo de acción de la silimarina frente al daño hepático se basa en la captación de radicales libres (RL) al igual que los casi 5000 flavonoides conocidos (Bors et al., 1988; Cadenas, 1998; Valenzuela et al., 1988; Bors et al., 1985; Ferenci et al.; Flora et al., 1993; Krapacova et al., 1996; Rodríguez Toledo y Amasino 1971; Von Schonfeld et al., 1988 Zi, X.; Grasso et al., 1978).

La silimarina se une a los receptores de membrana del hepatocito y compite con las sustancias tóxicas produciendo un efecto estabilizador de membrana y de esta forma neutraliza los RL (Bors, W. et al., 1988). Estimula la regeneración del glutatión reducido (GSH), considerado como una de las biomoléculas más importante en la protección celular contra el estrés oxidativo (Bors, W. et al., 1989; Skottova, N. et al., 1981) y estimula el metabolismo de la célula hepática activando la formación de ribosomas maduros y por consiguiente la síntesis proteica, como consecuencia aumenta la replicación de ADN y los procesos mitóticos (Halim, A.B. et al., 1997; Popper, H. et al., 1972; Serrano, E.I. et al., 1996; Serrano, E.I. et al., 1998; Wintzer, H.J., 1985). La silimarina forma complejos del tipo II con el citocromo P-450 (Locher, R. et al., 1998) protegiendo frente a xenobióticos que necesitan de una transformación para dar lugar a metabolitos que pueden ser eliminados por vía renal o biliar (Halim, A.B. et al., 1997; Krapacova, K. et al., 1996; Rodríguez Toledo, J. y Amasino, C., 1971). El objetivo del presente trabajo fue valorar los

efectos de la silimarina en equinos que presentaron trastornos hepáticos agudos y crónicos, evaluados mediante signología clínica, bioquí-

mica sanguínea y pruebas de funcionalidad hepática.

MATERIALES Y METODOS

Se protocolizaron nueve equinos entre 18 meses y 10 años de edad de actividad deportiva que sufrían diversas hepatopatías (Tabla N° 1).

Los parámetros clínicos que se evaluaron incluyeron la observación de las mucosas, olor y consistencia de las heces, evaluación de la reflectividad mesentérica y del hipocondrio, análisis bioquímicos

que comprendieron enzimas Aspartato Amino Transferasa (AST), Láctico Deshidrogenasa (LDH) y Gama Glutamil Aminotransferasa (GGT), bilirrubina y pruebas de funcionalidad hepática efectuada con bromosulfoftaleína (BST). Las muestras de suero y la prueba de funcionalidad se efectuaron al comenzar y al concluir el tratamiento (Tablas N° 2 y 3).

Tabla N°1 Anamnesis y Diagnóstico de los Equinos Protocolizados

| | Edad | Anamnesis | Diagnóstico |
|----------|----------|--|----------------------------------|
| Equino 1 | 18 meses | A los dos meses de iniciarse con un alimento con maíz enmohecido presentó ataxia, depresión y excitación. De cuatro potrillos que se encontraban juntos, dos murieron. | Micotoxicosis |
| Equino 2 | 24 meses | A los dos meses de iniciarse con un alimento con maíz enmohecido presentó ataxia, depresión y excitación. De cuatro potrillos que se encontraban juntos, dos murieron. | Micotoxicosis |
| Equino 3 | 5 años | Desde los 18 meses recibe medicación a base de complejos vitamínicos, anabólicos, cardiotónicos, analgésicos sin control ni prescripción profesional. Entre los antecedentes se mencionan trastornos hepáticos reiterados. | Hepatitis medicamentosa |
| Equino 4 | 9 años | El equino fue alimentado a base de maíz contaminado por hongos <i>Apergillus farvus</i> . Entre los síntomas se observó anorexia, bostezos repetidos. | Aflatoxicosis |
| Equino 5 | 7 años | Este y nueve potrillos más fueron desparasitados con ivermectina administrados reiteradamente cada 6 días durante un mes. | Intoxicación con antiparasitario |
| Equino 6 | 6 años | Apetito caprichoso, alimentado con cereal que es mal digerido, no consume totalmente la ración de la noche. Presentaba ictericia debida a un cólico por fecaloma. | Ictericia por cólico |
| Equino 7 | 10 años | Equino recibía alimentación de alto contenido nitrogenado por tiempo prolongado, presentaba depresión e ictericia. | Síndrome hepatoencefálico |
| Equino 8 | 4 años | El paciente se hallaba alimentado con avena, maíz y cebada. En el comienzo del cuadro manifestó constipación seguido de depresión, gastroenteritis y diarrea. | Insuficiencia hepática |
| Equino 9 | 2 años | El equino se encontraba con cuatro animales más, de los cuales dos no recibieron medicación y sólo uno fue protocolizado. Estaban alimentados con mazorca de maíz con déficit de almacenamiento contaminado con <i>Fusarium Monofilorrm</i> durante 70 días. | Micotoxicosis |

Tabla N°2 Análisis Bioquímico y Funcional de los Equinos al Iniciar el Tratamiento

| | GGT (*) | AST (*) | LDH (*) | Bil (◇) | B.D. (◇) | B.I. (◇) | BSF (@) | Proteínas Totales(#) | Colesterol (◇) | Uremia (◇) |
|------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------------------|-------------------|---------------|
| Eq 1 | 90 | 210 | 350 | 7,5 | 0,9 | 5,5 | 6,4' | 5 | 38 | 18,6 |
| Eq 2 | 85 | 360 | 480 | 6,9 | 0,8 | 5,9 | 7' | 5,8 | 44 | 98 |
| Eq 3 | 87 | 310 | 420 | 8,5 | 3,8 | 6 | 8,4' | 4,9 | 36 | 98 |
| Eq 4 | 130 | 370 | 415 | 6 | 2,5 | 4,8 | 4,6' | 5,5 | 40 | 20 |
| Eq 5 | 93,6 | 395 | 499 | 6 | 4 | 3 | 4' | 4,9 | 50 | 19 |
| Eq 6 | 142 | 420 | 490 | 8 | 2,50 | 3,5 | 5,3' | 4,85 | 38 | 15 |
| Eq 7 | 67 | 366 | 423 | 9 | 2,50 | 4,20 | 5 | 4,80 | 40 | 18 |
| Eq 8 | 98 | 380 | 497 | 10 | 3,21 | 4,50 | 6,5' | 4,30 | 48 | 15 |
| Eq 9 | 175 | 322 | 420 | 5 | 2,20 | 5,10 | 5,5' | | 43 | 15 |

Eq equino; (*) U/L; (◇) mg/dl; (@) tiempo medio en minutos; (#) gr/dl

Tabla N°3 Análisis Bioquímico y Funcional de los Equinos al Finalizar el Tratamiento

| | GGT (*) | AST (*) | LDH (*) | Bil (◇) | B.D. (◇) | B.I. (◇) | BSF (@) | Proteínas Totales(#) | Colesterol (◇) | Uremia (◇) |
|------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------------------|-------------------|---------------|
| Eq 1 | 32 | 200 | 132 | 2,8 | 0,3 | 3,3 | 2,10 | 7 | 55 | 22 |
| Eq 2 | 42 | 175 | 17,5 | 2,3 | 0,4 | 3,8 | 3,5 | 6,6 | 55 | 27 |
| Eq 3 | 50 | 160 | 190 | 2,90 | 0,5 | 3,1 | 1,30 | 6,8 | 49 | 22 |
| Eq 4 | 40 | 19 | 210 | 3,5 | 1,00 | 3 | 2,4 | 6,3 | 55 | 28 |
| Eq 5 | 40 | 180 | 215 | 1,8 | | 3 | 4 | 5,30 | 66 ? | 28 |
| Eq 6 | 30 | 180 | 210 | 5,4 | 1,00 | 3,3 | 2 | 6,20 | 52 | 26 |
| Eq 7 | 45 | 290 | 310 | 3 | 0,8 | 3 | 3 | 6 | 55 | 26,20 |
| Eq 8 | 36 | 215 | 160 | 3,70 | 0,21 | 3,5 | 2 | 4,30 | 54 | 24 |
| Eq 9 | 38,6 | 145 | 210 | 2,5 | 1,00 | 3,00 | 3 | | 80 | 35 |

Eq equino;(*) U/L; (◇) mg/dl; (@) tiempo medio en minutos; (#) gr/dl

Los equinos fueron mantenidos en descanso físico durante el tiempo que duró el tratamiento, a los efectos de que las enzimas provenientes de la actividad física no interfirieran con la interpretación de parámetros hepato-específicos.

A cada equino le fue administrado exclusivamente silimarina (Hepatoprotector, Lab. Ganagro, Argentina) por la vía oral a razón de 0,3 gr/ 100 Kg de peso antes

de que los animales tomaran la ración de la noche y hasta la remisión de los síntomas clínicos (entre 10 y 25 días). En este período de tiempo los pacientes recibieron como única alimentación fardo de alfalfa.

Los aspectos clínicos fueron evaluados diariamente por un lapso de tiempo variable entre los 10-25 días a través de la signología clínica. Al finalizar el tratamiento se repitieron los mismos análisis clínicos y prueba de la funcionalidad hepática.

RESULTADOS

Transcurridos 10 - 25 días de tratamiento los animales mostraron remisión de los síntomas clínicos. La mejoría clínica comenzó a evidenciarse a partir del 4º día junto a la corrección de los trastornos del apeti-

to. La normalización de los signos coincidió con la normalización de los parámetros bioquímicos controlados y la prueba de funcionalidad hepática (Tabla Nº 3).

DISCUSION

La normalización y recuperación del apetito en estos animales es un elemento clínico de importancia en la recuperación clínica, pues en la mayoría de los síndromes hepáticos se encuentra presente.

El retorno a valores normales de la GGT (enzima hepato-específica en el equino), colesterolemia (Skottova, N. et al., 1996) y proteinemia (Skottova, N. et al., 1981), demuestra que la silimarina al unirse a los receptores de membrana⁶ produce una mejoría en los signos clínicos, del enzimograma, parámetros serológicos y prueba de la funcionalidad hepática.

Si bien el enzimograma incluyó a la AST y LDH, que no son consideradas hepato-específicas para el equino, éstas disminuyeron hasta alcanzar valores normales. En los equinos protocolizados la mismas

poseen valor clínico, pues los pacientes se mantuvieron en reposo sin actividad muscular y sin interferir con los resultados hepáticos.

El reposo y cambio de alimentación en los animales contribuye con la silimarina en la corrección clínica y serológica a la que hacemos referencia en la Tablas Nº 2 y 3. El hepatocito posee una alta capacidad de respuesta a la injuria y con ello la tendencia a la normalizar los parámetros enzimáticos al eliminar al agente etiológico¹, no obstante la prueba inequívoca de la restauración de la capacidad metabólica del hígado reside en los resultados obtenidos en la normalización de los parámetros de la prueba de funcionalidad con bromosulfotaleína (Tablas Nº 2 y 3).

La capacidad de la silimarina de neutralizar los RL (Bors, W. et al., 1985; Halim, A. B. et al., 1997), es quizá una de las acciones más beneficiosas de este principio activo,

pues al mantener la integridad celular desde la membrana citoplasmática detiene y previene la progresión de la injuria sobre el hepatocito impidiendo

que se afecte el parénquima y a la vez restituye la capacidad metabólica de los hepatocitos dañados.

CONCLUSIONES

La administración por vía endovenosa de silimarina a la dosis y frecuencia indicada en el trabajo,

mejoró el estudio clínico de los animales tratados a la vez que tampoco mostraron signos clínicos ni bioquímicos adversos a la administración de la medicación.

BIBLIOGRAFÍA

- BORS, W.; HELLER, W.; MICHEL, C.** 1985. Flavonoids and polyphenols: Chemistry and biology. in Handbook of antioxidants (eds Packer, L, and Cadenas, E.) Marcel Dekker Inc. New York, USA. p 409-466.
- BORS, W.; HELLER, W.; CHRISTA, M.** 1989. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol*, 186: 343-355.
- CADENAS, E.** 1998. Sustancias Flavonoides. *Cal. de Vida* 5: 6-11.
- DEHMOW, C.; ERHAD, J.** 1979. Inhibition of kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *4*: 749-54.
- DE RITIS, F.** 1977. Epatite virale. *Minerva Medica* 4: 48-51.
- FERENCI, P.; DRAGOSICAS, B.; DITTRICH, H.; BENDA, L.; LOCHS, H.; MERYN, S.; SCHNEIDER, B. RANDOMIZED.** 1993. controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 9: 105-13.
- FEHER, J.; LENGYEL, G.; BLAZOVICS, A.** 1994. Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases. *J Gastroenterol Suppl* 258: 38-46.
- FLORA, K.; HAHN, M.; REOSEN, H.; BENNER, K.** 1990. thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol* 93: 139-43.
- HALIM, A.B.; EI-AHMADY, O.; HASSAB-ALLAH, S.; ABDEL-GALIL, F.; HAFEZ, Y.; DARWISH, A.** 1997. Biochemical effect of antioxidants on lipids and liver function in experimentally-induced liver damage. *Clin Biochem* 34 : 656-63.
- KRAPACOVA, K.; MISUROVA, K.; HEKOYA, H.** 1996. Protective and therapeutic effect of silymarin on the development of latent liver damage. *Radiats Biol Radioecol* 3: 411-5.
- LOCHER, R.; SUTER, P.M.; WEYHENMEYER, R.; VETTRER, W.** 1998. Inhibitory action of silibinin on low density lipoprotein oxidation. *48*: 266-9.
- MAGLIULO, E.; SCEVOLA, D.; CAROSI, G.P.** 1979. Investigations of the actions of silymarin. *Arzneimittel Forschung/Drug Res.* 29(11): 1024-1028.
- POPPER, H.; SCHAFFNER, F.**-1972- *Progress in liver diseases*, vol II Grune & Stratton, Inc. New York).
- RODRIGUEZ TOLEDO, J.; AMASINO, C.** 1971. Utilización del ácido tióctico en la terapéutica hepática en caballos SPC. *Rev. Militar Vet.* nº 36.
- SKOTTOVA, N.; KRECMAN, V.** 1996. Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. *Physiol Res* 47: 1-7.
- SERRANO, E.I.** 1988. Estudio de la Unión de Silimarina a Proteínas Plasmáticas I. Proteínas del Bovino. *Arch. de Zootec.* 32: 61-62.
- SKOTTOVA, N.; KRECMAN, V.; WALTEROVA, D.** 1981. Effect of silymarin on serum cholesterol levels in rats. *Acta Univ Palacki Olomuc* 141: 87-9.
- VALENZUELA, A.; CAMPOS, R.; GARRIDO, A.**-1988- Estudios sobre el mecanismo bioquímico de acción del flavonoide silymarin. Relación con sus propiedades terapéuticas – *Arch. Biol. Med. Exp.* 21: 75-83.
- VON SCHONFELD, J.; WEISBROD, B.; MULLER, M.K. SILIBININ,** 1988. A plant extract with antioxidant and membrane stabilizing properties, protects exocrine pancreas from cyclosporin a toxicity. *Cell Mol Life Sci* 53: 917-20.

ZI, X.; GRASSO, A.W.; KUNG, H.J.; AGARWALD, R.A. 1978. Flavonoid antioxidant, silymarin, inhibits activation of erb B1 signaling and induces cyclin-dependent kinase inhibitors, G1 arrest, and anticarcinogenic effects in human prostate carcinoma DU145 cells. *Cancer Res* (9): 1920-9