

COMUNICACION CORTA

Evaluación del efecto del lobenzarit en el daño hepático inducido por dietilmaleato en hígado de ratón

Diadelis Remírez y Ricardo González.

Departamento de Farmacología, Dirección de Química, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 11 de diciembre de 1997. Aceptado: 24 de diciembre de 1997.

Palabras clave: lobenzarit, dietilmaleato, hígado, glutatión reducido, ratones.
Key words: lobenzarit, diethylmaleate, liver, reduced glutathione, mice.

El glutatión (GSH) es el tiol no proteico más abundante en los hepatocitos y representa un papel importante en la detoxificación de xenobióticos.¹ La toxicidad de diversas sustancias químicas o de sus metabolitos está asociada con una reducción del glutatión. El dietilmaleato (DEM) es un compuesto que se emplea regularmente para producir disminución del glutatión por conjugación de este con el DEM en una reacción catalizada por la glutatión transferasa.² El lobenzarit disódico (LBZ), es una droga inmunomoduladora la cual ha sido ampliamente usada en el tratamiento de la artritis reumatoide y en el laboratorio de los autores, se ha demostrado que posee propiedades hepatoprotectoras en la hepatotoxicidad inducida por CCL₄³ y paracetamol.⁴ En este último modelo, la citoprotección está asociada a un aumento en la concentración de glutatión.⁵ Acorde con estos resultados relacionados con la acción del LBZ en la prevención de la disminución del glutatión, los autores decidieron investigar si pudiera tener este fármaco algún posible efecto en el daño hepático inducido por dietilmaleato.

El lobenzarit disódico usado en el estudio fue obtenido por síntesis química (Centro de Química Farmacéutica, Ciudad de La Habana).

El dietilmaleato procedió de Sigma. Todos los demás reactivos fueron de grado analítico.

En los experimentos fueron utilizados ratones OF₁ (22-27 g) proce-

dentales del Centro Nacional de Producción de Animales para Laboratorio, Ciudad de La Habana.

En el experimento *in vivo*, el alimento le fue retirado a los animales 14 h antes de recibir la administración de dietilmaleato y LBZ.

El LBZ fue administrado a 25, 50 y 100 mg/kg de peso *ip* y en un volumen de inyección de 10 mL/kg de peso disuelto en agua destilada 30 min antes que el DEM. Este producto fue disuelto en aceite de girasol y administrado a una dosis de 820 mg/kg en un volumen de inyección de 10 mL/kg. Fueron utilizados controles apropiados.

Los animales fueron sacrificados 4 h después de la administración del DEM y se les extrajo sangre del plexo retroorbital para la determinación de la enzima alanina aminotransferasa (ALAT), utilizando el método de Reitman y Frankel.⁶ Para esto, se usaron juegos de reactivos (Hoffman La Roche). Los hígados fueron extraídos para la determinación del GSH mediante el método descrito por Saville.⁷

Se realizó un análisis estadístico de los grupos, los cuales fueron comparados utilizando un análisis de varianza con un diseño completamente aleatorizado y una prueba de comparaciones múltiples de Duncan. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

El lobenzarit a las dosis administradas 30 min antes que el dietilmaleato redujo la actividad de la enzi-

ma ALAT, pero no incrementó la concentración de GSH reducida por el DEM (Tabla I). Ha sido demostrado que el lobenzarit activa la glutatión reductasa,⁸ sin embargo, no tiene ningún efecto significativo sobre la glutatión transferasa (enzima que cataliza la conjugación del GSH con el DEM) como fue demostrado empleando fracciones citosólicas de hígado de rata en las cuales el lobenzarit no mostró inhibición de la actividad de la glutatión transferasa hacia el 1-cloro-dinitrobenzenceno (CDNB).⁹ Estos resultados explican la ausencia de efecto del lobenzarit en la disminución del GSH inducida por dietilmaleato. Otras investigaciones sugieren que la peroxidación lipídica es responsable también de la toxicidad del DEM.⁹ Estos resultados evidencian que el lobenzarit es capaz de prevenir la toxicidad de este producto, ya que disminuye la actividad de ALAT incrementada por DEM. Este efecto protector del lobenzarit parece ser debido a sus efectos antioxidante y antilipoperoxidativo reportados en otros modelos experimentales.¹⁰

BIBLIOGRAFIA

1. De Leve L., Kaplowitz N. Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity. *Pharmac. Ther.*, 152, 287, 1991.
2. Dogterom P., Nagelkerke J.F., Van Steveninck J., Mulder G.J. Inhibition of lipid peroxidation by disulfiram and diethyldithiocarbamate does not prevent hepatotoxin induced cell death in isolated rat hepatocytes. *Chem. Biol. Interact.*, 166, 251, 1988.

Tabla 1. Efecto del lobenzarit sobre la actividad de la alaninoaminotransferasa (ALAT) y el glutatión hepático (GSH) en ratones, cuando el lobenzarit fue administrado 30 min antes que el dietilmaleato (DEM).

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	ALAT (UI/L)	GSH (mmol/mL)
Controles	—	23,9 ± 3,5	6,3 ± 0,3
Vehículo	—	20,5 ± 3,2	6,1 ± 0,2
Lobenzarit	100	26,5 ± 2,06	6,1 ± 0,3
Lobenzarit + vehículo	100	25,3 ± 2,08	6,2 ± 0,3
DEM	820	76,4 ± 2,02	1,3 ± 0,2
DEM + lobenzarit	820 + 25	52,1 ± 5,6*	1,7 ± 0,1
DEM + lobenzarit	820 + 50	45,6 ± 3,2*	1,2 ± 0,1
DEM + lobenzarit	820 + 100	37,0 ± 4,7*	1,5 ± 0,5

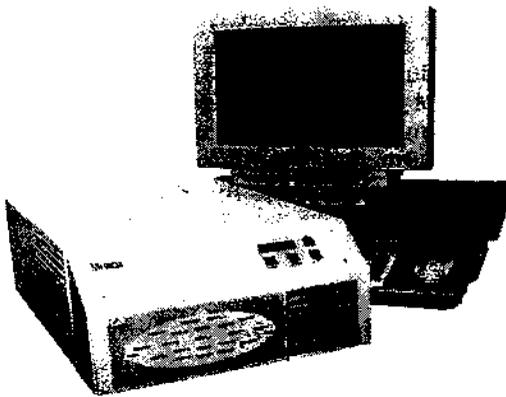
Los ratones ayunados fueron sacrificados 4 h después de la administración ip del dietilmaleato. El lobenzarit fue también administrado ip. Los valores representan la media de los grupos de seis ratones, ± DE, p < 0,05 comparado con el grupo tratado con DEM solamente.

3. González R., Ancheta O., Pascual C., Pellón R., Frutos N., Milián V. Hepatoprotective properties of lobenzarit disodium in the rat. *Biotechnol. Appl.*, 18, 140, 1991.

4. González R., Pascual C., Ancheta O., Carreras B., Remírez D. and Pellón R. Hepatoprotective effects of lobenzarit disodium on acetaminophen-induced liver damage in mice. *Agents and Actions*, 137, 114, 1992.

- Remírez D., Commandeur J.N.M., Groot Ed., Vermeulen. Mechanism of protection of lobenzarit against paracetamol-induced toxicity in rathepatocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 1293, 301, 1995.
- Reitman S., Frankel S.A. A colorimetric method for the determination of serum oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 128, 56, 1957.
- Saville B., A scheme for the colorimetric determination of microgram amounts of thiols. *The Analyst*, 183, 670, 1958.
- Armesto J., Frutos N., González R., Pascual C. *In vitro* activation of hepatic glutathione reductase from mice by lobenzarit disodium. *Agents and Actions*, 139, 69, 1993.
- Younes M. and Siegers C.P. Lipid peroxidation as a consequence of glutathione depletion in rat and mouse liver. *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 127, 119, 1980.
- Tanemura S., Kaiho S., Cynshi O., Mizuno K., Nakano T., Ohsugi Y., Maysunaga I., Hata S. Antioxidative actions of lobenzarit disodium (CCA). *Jpn J. Inflammation*, 15, 166, 1985.

Medicid 4



Potencia y flexibilidad.
Equipos para electroencefalografía digital.

**EEG CUANTITATIVO Y MAPEO CEREBRAL
VIDEO EEG**

CLASIFICACION AUTOMATICA DE ETAPAS DEL SUEÑO

MONITOREO INTRAOPERATORIO

Y DE CUIDADOS INTENSIVOS

POTENCIALES PROVOCADOS SENSORIALES Y COGNITIVOS



Teléfonos: (537) 33 6568; 21 7442; 21 7390. Fax: (537) 33 6707.

Correo electrónico: neuronica@cneuro.edu.cu Apdo. Postal 16041, Ciudad de La Habana, Cuba

Electroencefalógrafo digital de 32 amplificadores, 24 de ellos monopares con ganancias programables y 8 bipolares que tienen posibilidad de conexión monopolar para formar hasta 32 canales con referencia común. Permite realizar por software la mayoría de las combinaciones de montaje que se acostumbran a utilizar en los polígrafos de papel.

Los amplificadores bipolares están especialmente concebidos para la conexión de sensores o transductores para la medición de señales biofísicas (esfuerzo respiratorio abdominal/torácico, flujo aéreo nasal/bucal, etc.) cuando se efectúan registros poligráficos.

Posee un doble aislamiento que garantiza la protección del operador y el paciente contra shock eléctrico accidental y posibilita su empleo en cualquier tipo de instalación hospitalaria.

Con él pueden explotarse otras aplicaciones NEURONIC tales como:

- TrackWalker:** Sistema básico de EEG digital. Puede incluir además, EEG cuantitativo y mapeo cerebral y Video EEG.
- BraInside:** Sistema para el monitoreo intraoperatorio del EEG.
- DreamHunter:** Sistema para estudios de sueño.
- MindTracer:** Sistema para el estudio de potenciales evocados relacionados a eventos.