

## **Acción de la silimarina en las esteatosis hepáticas experimentales provocadas con dietas hipercalóricas.**

T. Terán Somaza, M. Sierra Vega, J. A. Sánchez García y D. Santiago Laguna<sup>1</sup>.

Cátedra de Farmacología y Toxicología. Facultad de Veterinaria de León. Universidad de Oviedo.

---

La silimarina es la denominación con que se conoce el principio activo del cardo mariano, *Silybum marianum* L., una compuesta adventicia que crece en zonas de clima mediterráneo. Esta sustancia es una mezcla de tres moléculas diferentes: silibina, silidianina y silicristina, combinaciones de taxifolina y alcohol coniferílico, que difieren entre sí en la disposición espacial de ambos restos: son isómeros del mismo peso molecular.

El empleo de esta sustancia en el tratamiento de las hepatopatías en el hombre ha merecido la atención de numerosos autores en los últimos años. Son muchos los trabajos que describen las propiedades terapéuticas de la silimarina en las hepatitis a virus, en las cirrosis hepáticas y en otros estados degenerativos de etiología diversas que determinan con frecuencia la aparición de degeneraciones grasas en el hígado (Fintelman, 1970; Poser, 1971; Vogel, 1974; Cavallini y cols., 1976, y Cagliardi y cols., 1978).

En los animales domésticos los cuadros patológicos en los que se puede apreciar esteatosis hepática obedecen a diversas etiologías de carácter yatrógeno, parasitario o infeccioso.

Entre las aves domésticas tiene especial relevancia económica el llamado *síndrome del hígado graso y hemorrágico*, descrito en los pollos de carne por diversos autores (Barton y cols., 1966; Quisemberry y cols., 1967; Bragg y cols., 1973, y Harms, 1976). Este síndrome se caracteriza por una disfunción hepática que cursa con manifiesta degeneración grasa y hemorragias generalizadas tanto en los pollos como incluso en las ponedoras y entre cuyas causas desencadenantes destaca la composición desequilibrada de la dieta, que en estos animales de crecimiento y engorde rápido, posee altos niveles energéticos.

Nosotros, en un intento de comprobar si la administración de silimarina en la dieta normal de los pollitos a partir del primer día de vida influye de alguna manera en el crecimiento y si protege de alguna manera de la esteatosis hepática forzada con dietas suplementadas con grasas vegetales, hemos diseñado una experiencia en la que dos lotes

de pollitos recién nacidos comenzaron a ingerir desde el primer día de vida un pienso suplementado con grasa vegetal en cuantías del 15 y 20 por 100, respectivamente.

## MATERIAL Y METODOS

En nuestra experiencia hemos empleado pollitos híbridos Hubbar criados por nosotros y donados gratuitamente por una casa comercial dedicada a la producción de pollos de carne (1). Los animales procedían de una estirpe en la que previamente habíamos controlado la ganancia de peso y la viabilidad. Se distribuyeron al azar en tres lotes, los dos primeros de 24 pollitos cada uno y el tercero de 12; este último sirvió de testigo. Desde el primer día fueron separados y alojados en baterías y recibieron un pienso de las características siguientes:

### LOTE TESTIGO

Pienso compuesto con un 18 por 100 de proteína bruta, 3,10 por 100 de grasa, 98 U.A. por cada 100 Kg. y 156 g. de proteína digestible por U.A.

### LOTE 1

La misma dieta suplementada con un 15 por 100 (peso/peso) de aceite de girasol. En este primer lote, la mitad de los animales, 12, se mantuvieron separados y recibieron además en el pienso silimarina (2) a razón de 70 mg./Kg. peso.

### LOTE 2

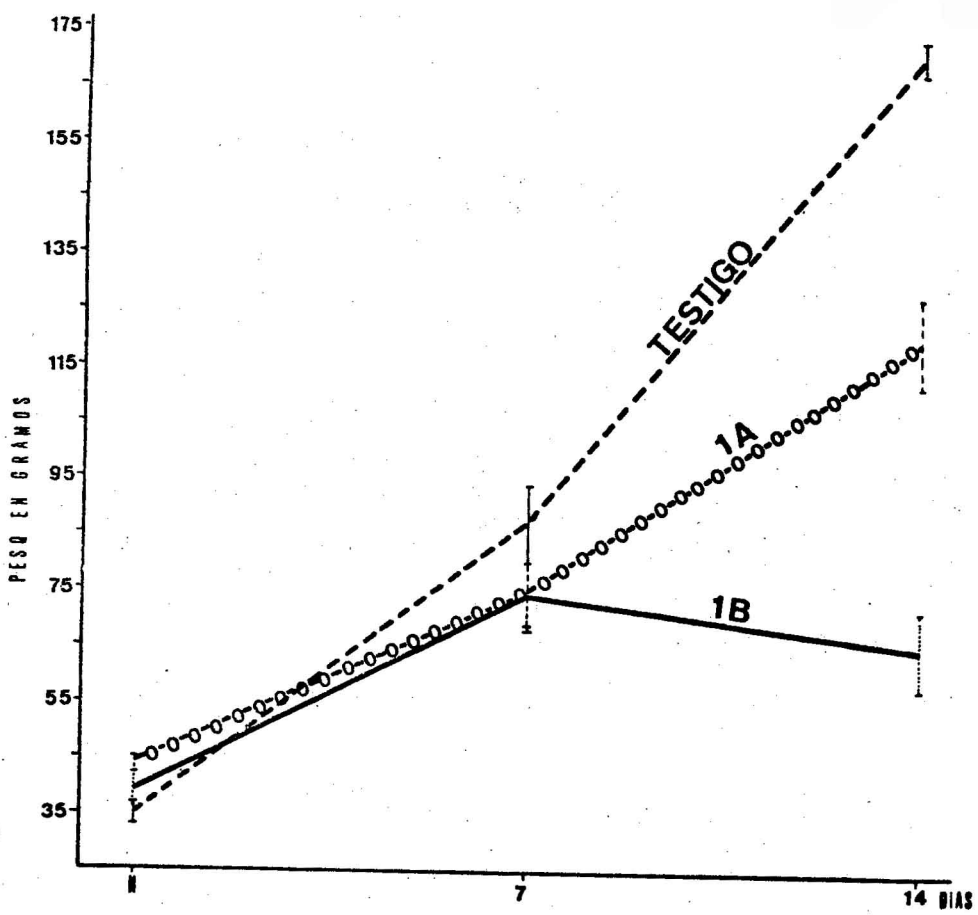
La misma dieta suplementada con un 20 por 100 de aceite de girasol. En este segundo lote, la mitad de los animales, 12, se mantuvieron separados y recibieron igualmente silimarina en la dieta a la misma dosis.

En ambos casos la dosificación se hizo en base al consumo medio de pienso por gramo y día, calculado previamente en pollitos de esta edad a lo largo de las dos primeras semanas de vida.

En cada lote se controlaron la mortalidad al final de la primera y segunda semanas, los pesos al nacimiento, a la mitad y al final de la experiencia; el porcentaje de grasa acumulada en el hígado y el cociente peso hígado/peso total. El contenido graso del hígado se calculó por el método de Folch, y para la determinación del peso medio de los animales al final de la experiencia se contabilizaron tanto los pesos de los animales supervivientes como los de aquellos que murieron al final de la experiencia, toda vez que entre la muerte de unos y el sacrificio de los restantes transcurrieron en todos los casos cuarenta y ocho horas como máximo.

(1) Avícola Leonesa. León.

(2) Suministrada por Boehringer Sohn Ingelheim.



## RESULTADOS Y DISCUSION

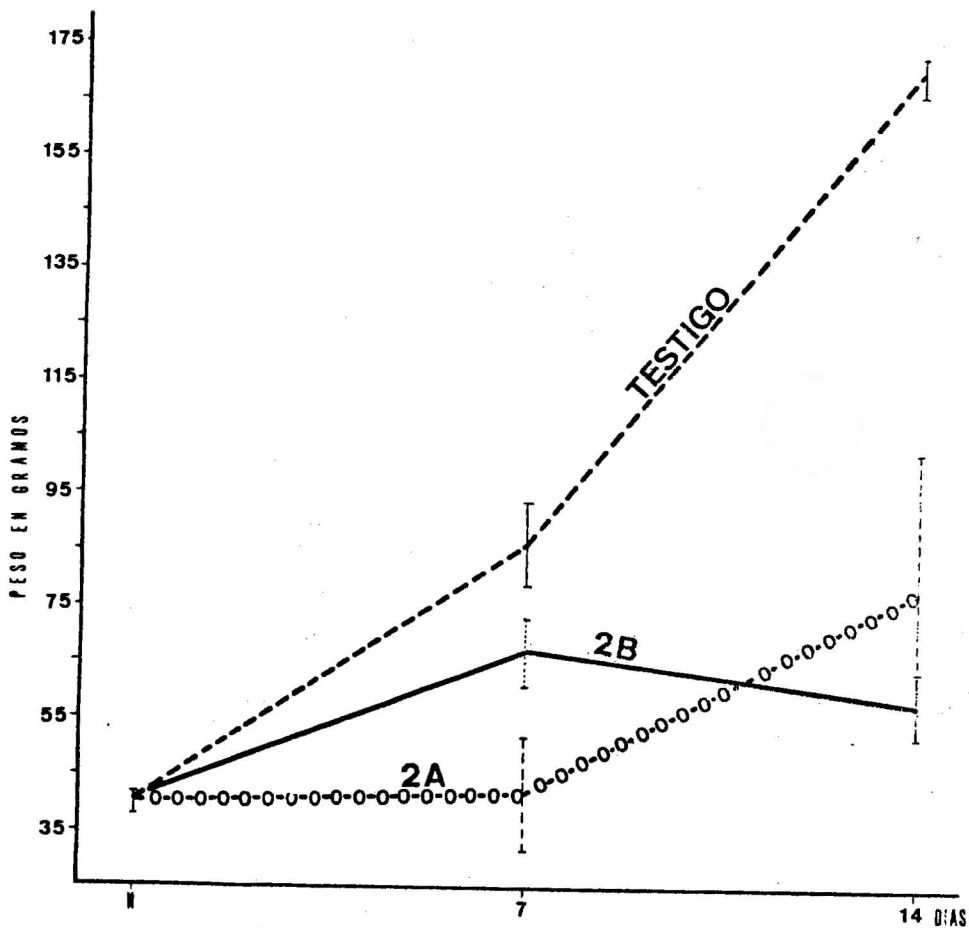
Los resultados que hemos obtenido vienen reflejados en la tabla. En ella aparecen los valores medios de los pesos, la tasa de mortalidad, el tanto por ciento de grasa en el hígado y el cociente peso hígado/peso total, correspondientes a los dos lotes experimentales frente al testigo, diferenciando en aquellos dos grupos A y B, de pollitos no tratados y tratados con silimarina.

Todos los datos numéricos se expresan en gramos o tantos por ciento y representan valores medios con el intervalo de confianza del 95 por 100.

Observamos en primer lugar que la mortalidad al final de la primera semana es nula en todos los grupos excepto en el 2 A, animales que ingerían el 20 por 100 de grasa sin silimarina. Esta cifra alcanza el 8,33 por 100, que es inferior al 10 por 100 considerado como indicativo de la mortalidad normal esperada en la primera semana de vida de los pollitos. Por ello nosotros no le atribuimos significación alguna. Al final de la segunda semana sí hemos encontrado diferencias importantes y estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad, que ha sido siempre más elevada en los animales que recibían de manera constante silimarina en la dieta, 100 por 100 frente a 8,33 por 100 en el lote alimentado con un suplemento inferior de grasas y 83,3 por 100 frente a 25 por 100 en los que consumían un suplemento del 20 por 100 de grasa vegetal. Estas cifras parecen indicar que la presencia de silimarina en la dieta ha incrementado de manera significativa la tasa de mortalidad al final de la segunda semana de vida ( $p < 0,005$ ). Por ello consideramos que a esta dosis, en pollitos a partir de un día y con niveles de grasa en la dieta tan elevados, la inclusión de silimarina en el pienso produce un efecto letal evidente.

La acumulación de grasa en el hígado se ha producido de forma ostensible en todos los lotes experimentales. En los testigos hemos obtenido un 5,89 por 100 de grasa por término medio, frente a valores de 8,2, 12,05, 17,97 y 12,46 por 100, respectivamente. Aquí, sin embargo, anotamos cómo la inclusión de silimarina en el pienso de los pollitos que consumían un 15 por 100 adicional de grasa vegetal incrementó la tasa de lípidos hepáticos, en tanto que la administración al segundo lote provocaba, contrariamente, una disminución relativa de la infiltración de grasa en el hígado. Observamos también que los animales que recibieron el 20 por 100 de grasa adicional duplicaron la cantidad de lípidos depositados en el hígado con relación a los del primer lote, 15 por 100. Sin embargo, cuando se añadía silimarina, aun persistiendo una intensa infiltración de grasa, 12,05-12,46, no se producía este incremento de un lote a otro, sino más bien se equilibraba la cantidad de lípidos depositados en el hígado.

Los animales que fueron tratados con silimarina presentaban una relación peso hígado/peso total superior a todos los demás, 4,6 y 4,5 por 100 frente a 3,49 y 3,57 por 100 en los animales no tratados y 3,26 por 100 del lote testigo. Las diferencias que se hallaron para este parámetro entre animales tratados y no tratados fueron siempre significativas.



$p < 0,01$  para el lote que recibió el 15 por 100 de grasa adicional y  $p < 0,005$  para el lote que recibió el 20 por 100 de grasa. Esta hipertrofia relativa del hígado no fue significativa al comparar el cociente entre animales no tratados y testigos y la atribuimos, por tanto, a la acción de la silimarina en aquellos animales que recibieron el tratamiento.

La evolución del peso a lo largo de la experiencia presenta una analogía notable en los animales que consumieron suplementos de grasa vegetal del 15 y del 20 por 100. El crecimiento durante la primera y la segunda semanas de los pollitos sin tratar con relación al testigo fue inferior en ambos casos, como se observa en las gráficas 1 y 2. Sin embargo, la inclusión de silimarina en la dieta no solamente no mejoró estos resultados, sino que ocasionó una disminución del crecimiento de los animales entre las primera y segunda semanas. Por otra parte, en estas gráficas observamos que si bien los animales que recibieron un 15 por 100 adicional de grasa alcanzaron un peso medio final que fue el 70,2 por 100 con relación al testigo, los pollitos que consumían un suplemento del 20 por 100 sólo alcanzaron un peso que fue el 46 por 100 con respecto a aquellos. Esta diferencia tan importante disminuye, sin embargo, cuando comparamos los resultados en los lotes tratados con silimarina. Con un 15 por 100 de grasa el peso final de los animales que recibieron silimarina fue el 37,7 por 100 con relación al testigo, en tanto que para el lote que recibía el 20 por 100 de grasa suplementaria y silimarina el peso medio final fue del 33,8 por 100. Para este parámetro, como para la cantidad de grasa depositada en el hígado, el efecto de la silimarina parece ser el de equilibrar o normalizar las diferencias que se observan entre los animales que reciben suplementariamente el 15 y el 20 por 100 de grasa.

Al valorar conjuntamente todos estos hechos concluimos que la acción de la silimarina a este nivel de dosificación y en ingestión continuada, para los pollitos desde el primer día de edad, no solamente no mejora la funcionalidad hepática en concurrencia con dietas hipercalóricas suplementadas con grasas vegetales, sino que constituye un factor de toxicidad adicional, que intensifica la esteatosis hepática.

Nosotros pensamos que una dosis de 70 mg./Kg. peso vivo quizá se aproxima demasiado a los niveles señalados por Vogel y cols., 1975, 100-200 mg./Kg., como posiblemente letales en especies animales no utilizadas usualmente en ensayos de laboratorio. Así son muy frecuentes las citas de trabajos en los que se valora la acción hepatoprotectora de la silimarina en ratas, con niveles de dosificación de 100 mg./Kg. peso (Aznar López y cols., 1972; García Pravia y cols., 1973; Vázquez de Prada, 1974). Por otra parte, no se descarta que para este compuesto podría registrarse, como sucede con las aflatoxinas con cierta similitud química, una mayor sensibilidad en las aves jóvenes que en los mamíferos, sobre todo cuando los animales ingieren silimarina de manera continuada.

PESO AL NACIMIENTO, A LA PRIMERA Y A LA SEGUNDA SEMANAS DE VIDA, TASA DE MORTALIDAD, ACUMULACION DE GRASA EN EL HIGADO Y COCIENTE PESO HIGADO/PESO TOTAL DE POLLITOS SOMETIDOS A SOBRECARGA DE GRASA EN LA DIETA. LOTE 1, 15 POR 100 DE GRASA. LOTE 2, 20 POR 100 DE GRASA. A, POLLITOS SIN TRATAR. B, POLLITOS QUE RECIBEN SILIMARINA EN EL ALIMENTO. MEDIAS Y LIMITES DE CONFIANZA DEL 95 POR 100

LOTE 1:	A	B	Testigo
Peso al nacimiento	44,16 ± 1,5	39,58 ± 2,58	39,72 ± 1,9
Peso a la primera semana	75,4 ± 6,01	74,16 ± 6,24	86,6 ± 7,62
Peso a la segunda semana	120,35 ± 7,75	64,69 ± 6,75	171,5 ± 3,27
Porcentaje peso hígado/peso total.	3,49 ± 0,73	4,6 ± 0,18	3,26 ± 0,76
Porcentaje de grasa en el hígado.	8,02 ± 1,10	12,05 ± 2,11	5,89 ± 0,30
Tasa de mortalidad al final de la primera semana	0	0	0
Tasa de mortalidad al final de la segunda semana	8,33	100	0
LOTE 2:	A	B	Testigo
Peso al nacimiento	42,08 ± 2,00	40,83 ± 2,3	39,72 ± 1,9
Peso a la primera semana	42,5 ± 10,2	67,08 ± 6,4	86,6 ± 7,62
Peso a la segunda semana	78,75 ± -26,8	57,95 ± 5,76	171,5 ± 3,27
Porcentaje peso hígado/peso total.	3,57 ± 0,4	4,5 ± 0,4	3,26 ± 0,76
Porcentaje de grasa en el hígado.	17,97 ± 4,14	12,46 ± 3,02	5,89 ± 0,30
Tasa de mortalidad al final de la primera semana	8,33	0	0
Tasa de mortalidad al final de la segunda semana	25	83,3	0

### BIBLIOGRAFIA

- FINTELMAN, V., 1970: «Therapiewoche», 20, 1055-1059.  
 POSER, G., 1971: «Arzneim-Forsch.», 21 (8), 1209-1212.  
 VOGEL, G., 1974: Symp. Pharmac. Sylimar. Madaus & Co. Koln, 17-22.  
 CAVALLINI, L., y cols., 1976: «Gazzetta Medica Italiana», 135 (7-8), 365-374.  
 WOLFORD, J. H., y POLIN, D., 1972: «P. Science», 51, 1707-1713.