



Hepatotoxicidad asociada al estrés oxidativo inducida por ipconazol en ratas

Ipconazole-induced oxidative stress-associated hepatotoxicity in rats

Zambrano-Inga, Zuly Kely^{1*}

Inostroza-Ruíz, Luis Alberto¹

¹Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Recibido: 19 Ene. 2026 | **Aceptado:** 04 Abr. 2026 | **Publicado:** 09 Abr. 2026

Autor de correspondencia*: zuly.zambrano@unmsm.edu.pe

Cómo citar este artículo: Zambrano-Inga, Z. K. & Inostroza-Ruíz, L. A. (2026). Hepatotoxicidad asociada al estrés oxidativo inducida por ipconazol en ratas. *Revista de Veterinaria y Zootecnia Amazónica*, 6(1), e1584.
<https://doi.org/10.51252/revza.v6i1.1584>

RESUMEN

El ipconazol posee actividad fungicida. El uso indiscriminado o la exposición ocupacional a productos químicos agrícolas pueden provocar efectos adversos para la salud humana. En este estudio se investigó el daño hepático de ratas Wistar tratadas con ipconazol. Las ratas fueron distribuidas aleatoriamente en cuatro grupos de tres especímenes cada uno; al primer grupo se le administró una única dosis subcutánea de ipconazol (20 mg/kg) para inducir toxicidad hepática aguda en ratas albinas hembras. El segundo, tercer y cuarto grupo fueron tratados por vía intraperitoneal con una dosis única de ipconazol 10 mg/kg, 5 mg/kg y 1 mg/kg, respectivamente. El quinto grupo fue considerado como control y se trató únicamente con el vehículo (solución de Tween-80 al 5 % en solución salina). Se evaluaron enzimas marcadoras séricas de disfunción hepática, ensayo de peroxidación lipídica (malondialdehído, MDA) y se realizó un estudio histopatológico del hígado. Se concluye que el ipconazol produce daño hepático oxidativo y estructural en la exposición aguda.

Palabras clave: daño hepático; fármaco; químicos agrícolas; roedores

ABSTRACT

Ipconazole has fungicidal activity. Indiscriminate use or occupational exposure to agricultural chemicals can cause adverse effects on human health. This study investigated liver damage in Wistar rats treated with ipconazole. The rats were randomly assigned to four groups of three specimens each. The first group received a single subcutaneous dose of ipconazole (20 mg/kg) to induce acute liver toxicity in female albino rats. The second, third, and fourth groups were treated intraperitoneally with a single dose of ipconazole (10 mg/kg, 5 mg/kg, and 1 mg/kg, respectively). The fifth group served as a control and was treated only with the vehicle (5% Tween-80 solution in saline). Serum marker enzymes of liver dysfunction, a lipid peroxidation assay (malondialdehyde, MDA), and a histopathological study of the liver were evaluated. It is concluded that ipconazole produces oxidative and structural liver damage upon acute exposure.

Keywords: liver damage; drug; agricultural chemicals; rodents



1. INTRODUCCIÓN

Los efectos agudos y crónicos de los plaguicidas agrícolas y la exposición alimentaria sobre la salud son graves preocupaciones de salud pública, especialmente en los países en desarrollo. Para la salud humana, los plaguicidas químicos pueden ser cancerígenos, citotóxicos y mutagénicos (1). Debido a que el modo de acción de los pesticidas no es específico de una sola especie, con frecuencia erradican o dañan a organismos distintos de las plagas, incluidos los humanos. Según un informe de la OMS y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), en todo el mundo, tres millones de personas se intoxican y 200 000 mueren debido a la exposición a pesticidas, principalmente en países en desarrollo (2). Los pesticidas conducen a la producción de especies reactivas de oxígeno, que disminuyen los niveles de antioxidantes y su capacidad para proteger las células del daño oxidativo, debido al desequilibrio, las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos también afectan las vías de señalización celular.

Los efectos a largo plazo sobre la salud son causados por las especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo (3). El ipconazol presenta una toxicidad aguda baja por vía oral, dérmica y por inhalación, y provoca una irritación leve de los ojos y la piel. Los estadios subcrónicos y crónicos muestran que el hígado es el principal órgano diana del ipconazol. Para la evaluación de riesgos, se han evaluado las exposiciones dietéticas agudas en mujeres en edad fértil basándose en las variaciones viscerales y esqueléticas observadas en ratas y en las variaciones esqueléticas y malformaciones observadas en conejos (4). Estos fungicidas de triazol presentan una actividad antifúngica al inhibir la biosíntesis de ergosterol fúngico. Además, estos fungicidas representan a una de las diez clases más importantes de uso actual en la mayoría de países del mundo (5).

El hígado es especialmente vulnerable a la toxicidad producida por metabolitos reactivos, ya que es un lugar importante del metabolismo xenobiótico (6). La formación de metabolitos reactivos puede provocar estrés oxidativo. Hasta la fecha, se ha demostrado que varias enfermedades hepáticas, incluidas la enfermedad hepática alcohólica, las enfermedades por almacenamiento de metales y la enfermedad hepática colestásica, tienen un componente de estrés oxidativo (7).

Este estudio se llevó a cabo para proporcionar una mejor comprensión del mecanismo a través del cual estos plaguicidas triazólicos inducen hepatotoxicidad, asimismo, estudiar más a fondo sus problemas de salud y seguridad. La actividad hepatotóxica del ipconazol fue investigado in vivo mediante la evaluación de las funciones hepáticas, la peroxidación lipídica y el examen histopatológico en ratas. Por lo tanto, el objetivo general fue evaluar la hepatotoxicidad asociada al estrés oxidativo inducida por ipconazol en ratas albinas.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Tipo de investigación

El presente estudio correspondió a un estudio experimental, analítica y longitudinal.

2.2. Consideraciones éticas

El Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú, aprobó los protocolos y procedimientos experimentales; el cual se encuentra certificado con el registro N.º 0014-CE-UDI-FFB-2025.

2.3. Unidad de análisis

La unidad de análisis correspondió al hígado y la sangre de ratas albinas inducidas hepatotoxicidad con ipconazol.

2.4. Población y muestra de estudio

La población considerada constituyó a las ratas albinas procedentes del Instituto Nacional de Salud del Ministerio de Salud de Perú. En tanto, las muestras correspondieron a 15 ratas albinas inducidas hepatotoxicidad con ipconazol.

2.5. Instrumento de recolección de datos

Fichas de recolección de datos elaborados por el investigador, lector de microplacas UVIS-BIOTEK, software Origin Pro 9.0, software SPSS.26, microscopio marca: Nikon, modelo: Eclipse Ei, cámara marca: Tuopcam (sensor Sony), modelo XCAM4K8MPA, japonés, espectrofotómetro 4255/50-Biotech. El estudio experimental se desarrolló en el Laboratorio de Fisiología Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria.

2.6. Diseño metodológico

2.6.1. Animales de experimentación

Se utilizaron 15 ratas albinas hembras (Instituto Nacional de Salud de Perú), cada una con peso promedio de 180 g y 8 semanas de edad. Los animales fueron criados en jaulas de policarbonato con cama de aserrín; las condiciones ambientales fueron controladas (22 ± 2 °C y 50 ± 10 % de humedad relativa) con un ciclo de luz: oscuridad (12 h: 12 h). El alimento y el agua de bebida fueron suministrados *ad libitum*.

2.6.2. Régimen de tratamiento

Las ratas albinas tratadas recibieron una dosis oral diaria única del fungicida ipconazol en dosis de 1; 5; 10 y 20 mg/kg de peso corporal (p.c.) durante 6 días consecutivos. Los animales de control y tratados con ipconazol fueron privados de comida durante 6 h antes de la administración oral de ipconazol, pero se les permitió agua *ad libitum*. Las dosis de ipconazol se disolvieron en aceite de maíz para su posterior administración oral en un volumen de 0,5 mL / rata albina. Los animales de control solo recibieron aceite de maíz (vehículo). Después de la anestesia con éter dietílico, los animales fueron sacrificados por decapitación 24 h después de la última administración, tras lo cual se extrajeron muestra de sangre y de hígado del primer, segundo, tercer, cuarto y quinto grupo, se enjuagaron con cloruro de sodio al 0,9 % (p/v) para eliminar rastros de otros tejidos, se diseccionaron en frío (4 °C) y se congelaron inmediatamente a -80 °C para un análisis posterior (8).

2.6.3. Preparación de la muestra hepática

Después de la anestesia con éter dietílico a las ratas albinas, se extrajeron sangre del plexo retroorbitario (9). Tras el sacrificio, se extrajeron el mismo lóbulo del hígado y se sumergieron inmediatamente en formol tamponado al 10 % para realizar exámenes histológicos. Para la determinación bioquímica, se extrajo otras partes del hígado y se homogenizaron en KCl4 helado (150 mM). La relación entre el peso del tejido y el tampón de homogeneización fue de 1:10. A partir de estas últimas, se prepararon diluciones adecuadas para la determinación de los niveles del ensayo de peroxidación lipídica (MDA), en su respectivo tampón. Para obtener el suero, la sangre se recogió en tubos de centrifuga y se centrifugó en una centrifuga refrigerada (4 °C) a 3000 rpm durante 20 min. Se utilizaron muestras de suero frescas para la determinación de albumina y actividades enzimáticas de ALT y AST. El daño a la integridad estructural del hígado se evaluó mediante la determinación de las actividades de las aminotransferasas séricas (ALT y AST) (10).

2.6.4. Enzimas marcadoras séricas de disfunción hepática

Las aminotransferasas séricas (AST y ALT) y ALP se midieron espectrofotométricamente, se realizaron de acuerdo con los detalles proporcionados en las instrucciones del kit y fueron expresados en términos de U/L (11).

2.6.5. Ensayo de peroxidación lipídica (malondialdehído, MDA)

En total, se homogeneizaron ≥ 10 mg de la región hepática con un tampón de lisis que contenía duodecil sulfato de sodio (SDS). El homogeneizado se centrifugó a $13\,000 \times g$ durante 15 min a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se mezcló vigorosamente 250 μL del sobrenadante con 250 μL de ácido tiobarbitúrico (0,07 %) disuelto en solución de sulfato de sodio (12). La mezcla se incubó a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 60 min y se leyó espectrofotométricamente a 532 nm.

2.6.6. Estudio histopatológico del hígado

Para el examen histológico, se fijaron trozos de hígado en formalina tampón fosfato neutro al 10 % y las secciones de tejido hidratado de 5 μm de espesor se tiñeron con hematoxilina y eosina. Las secciones se examinaron bajo un microscopio óptico (8).

2.7. Análisis estadístico

Los datos fueron representados por la media \pm desviación estándar. La prueba estadística fue la prueba de ANOVA, mejorando el poder de la prueba por el uso de Tukey's test post hoc ($p < 0,05$).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Enzimas marcadoras séricas de disfunción hepática

La Tabla 1, presentó que según la variable ALT (U/L), en el grupo control se observó una media de ALT de $60,00 \pm 4,36$ U/L, lo que representó valores basales dentro de rangos normales. En el grupo tratado con 1 mg/kg pc, la media fue de $64,33 \pm 8,14$ U/L, evidenciándose un ligero incremento respecto al control. El grupo que recibió 5 mg/kg pc presentó una media de $69,00 \pm 3,61$ U/L, mostrando un aumento progresivo de la enzima. Asimismo, en el grupo de 10 mg/kg pc se registró una media de $80,33 \pm 9,61$ U/L, reflejando una elevación marcada de los niveles de ALT. Finalmente, el grupo tratado con 20 mg/kg pc presentó la media más alta ($97,00 \pm 5,29$ U/L), lo que sugirió una mayor alteración hepática. En conjunto, las estadísticas descriptivas evidenciaron un incremento gradual de los niveles de ALT conforme aumentó la dosis administrada. El análisis de varianza (ANOVA) mostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,05$), lo que indicó que la administración de la sustancia influyó significativamente sobre los niveles de ALT en las ratas evaluadas.

Tabla 1. Comparación de los niveles de ALT (U/L) según dosis administrada en ratas albinas hembras mediante ANOVA y prueba post hoc de Tukey

	N	Media ALT(U/L)	Desviación estándar ALT(U/L)	F	Prueba de Tukey				
					Control	1 mg/kg pc	5 mg/kg pc	10 mg/kg pc	20 mg/kg pc
Control	3	60,00	4,36	p=0,000*	-	-	-	p=0,024*	p=0,000*
1 mg/kg pc	3	64,33	8,14		-	-	-	-	p=0,000*
5 mg/kg pc	3	69,00	3,61		-	-	-	-	p=0,000*
10 mg/kg pc	3	80,33	9,61		-	-	-	-	-
20 mg/kg pc	3	97,00	5,29		-	-	-	-	-

Posteriormente, la prueba post hoc de Tukey permitió identificar las comparaciones específicas en las que se presentaron dichas diferencias. Se observaron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de 5 mg/kg pc ($p = 0,024$). Asimismo, el grupo control presentó diferencias altamente significativas con los grupos de 10 mg/kg pc y 20 mg/kg pc ($p = 0,000$). De igual manera, el grupo tratado con 1 mg/kg pc mostró diferencias significativas frente al grupo de 20 mg/kg pc ($p = 0,000$), y el grupo de 5 mg/kg pc también presentó diferencias significativas en comparación con el grupo de 20 mg/kg pc ($p = 0,000$). Estos hallazgos confirmaron que las dosis más elevadas, especialmente a partir de 10 y 20 mg/kg pc, se asociaron con un aumento significativo de los niveles de ALT, lo que sugirió un efecto hepatotóxico dependiente de la dosis.

Los resultados presentados en la Tabla 1 evidenciaron un incremento progresivo y estadísticamente significativo de los niveles séricos de ALT conforme aumentó la dosis administrada de ipconazol, alcanzando el valor más elevado en el grupo tratado con 20 mg/kg pc ($97,00 \pm 5,29$ U/L). Este comportamiento dosis-dependiente es indicativo de un daño hepatocelular progresivo, considerando que la ALT es una enzima citosólica altamente específica del hígado, cuya elevación refleja alteraciones en la integridad de la membrana del hepatocito. El análisis ANOVA confirmó diferencias significativas ($p < 0,05$), mientras que la prueba post hoc de Tukey evidenció que dichas diferencias se intensificaron a partir de las dosis de 10 y 20 mg/kg pc.

Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Amin et al. (8), quienes demostraron que la exposición a compuestos hepatotóxicos como el ketoconazol induce elevaciones marcadas de ALT asociadas a peroxidación lipídica, fragmentación del ADN y estrés oxidativo hepático. Asimismo, Mossa et al. (11) describieron incrementos significativos de ALT tras la exposición a piretroides, acompañados de un aumento de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y una disminución de enzimas antioxidantes, lo que refuerza la asociación entre elevación de ALT y daño oxidativo. Desde el punto de vista fisiopatológico, estos resultados son coherentes con la alta susceptibilidad del hígado a la toxicidad química debido a su exposición directa a xenobióticos absorbidos por vía oral y a la formación de metabolitos reactivos durante la biotransformación hepática (13).

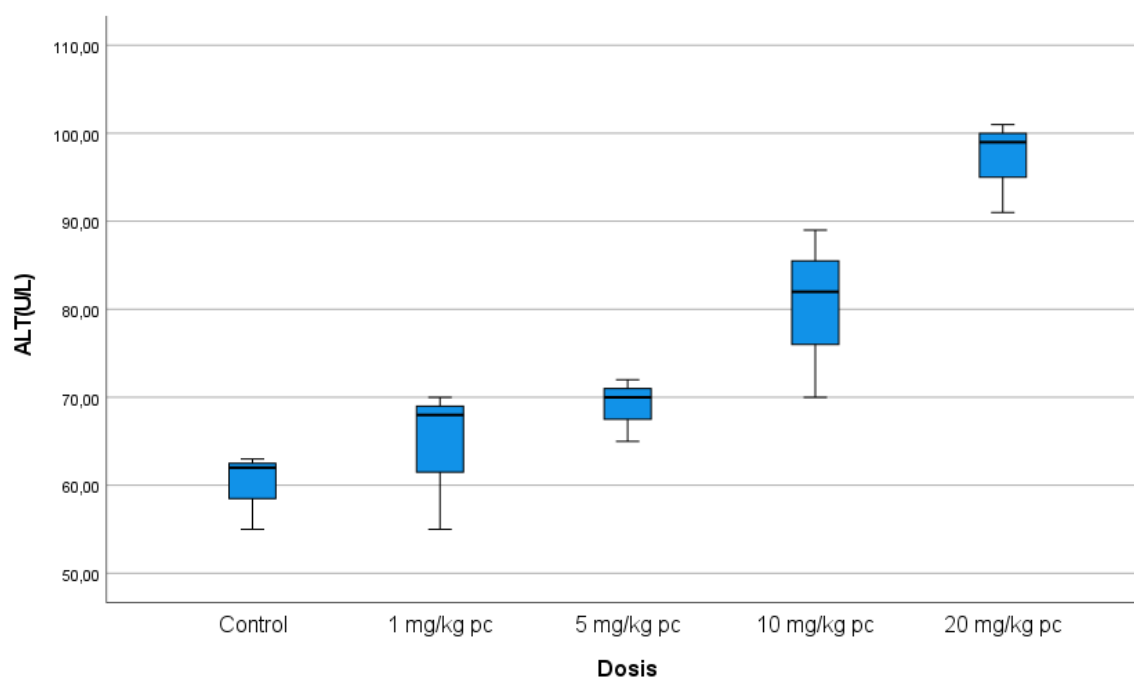


Figura 1. Gráfico de cajas de la distribución de los niveles séricos de ALT (U/L) en ratas albinas hembras según dosis (mg/kg pc)

La Tabla 2, mostró que según la variable AST(U/L), en el grupo control presentó una media de $170,33 \pm 6,81$ U/L, correspondiente a valores basales. En el grupo tratado con 1 mg/kg pc, la media de AST fue de $181,00 \pm 9,54$ U/L, evidenciándose un incremento leve en comparación con el control. El grupo que recibió 5 mg/kg pc mostró una media de $200,67 \pm 3,79$ U/L, observándose un aumento más marcado de la enzima. Asimismo, el grupo de 10 mg/kg pc presentó una media de $209,00 \pm 19,70$ U/L, reflejando una elevación adicional de los niveles de AST. Finalmente, el grupo tratado con 20 mg/kg pc alcanzó la media más alta ($236,33 \pm 42,19$ U/L), lo que sugirió una alteración hepática más pronunciada. En conjunto, las estadísticas descriptivas evidenciaron un incremento progresivo de los niveles de AST conforme aumentó la dosis administrada.

El análisis de varianza (ANOVA) evidenció la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,05$), lo que indicó que la dosis administrada tuvo un efecto significativo sobre los niveles de AST en las ratas evaluadas.

Tabla 2. Comparación de los niveles de AST(U/L) según dosis administrada en ratas albinas hembras mediante ANOVA y prueba post hoc de Tukey

	N	Media AST(U/L)	Desviación estándar AST(U/L)	F	Prueba de Tukey				
					Control	1 mg/kg pc	5 mg/kg pc	10 mg/kg pc	20 mg/kg pc
Control	3	170,33	6,81	p=0,029*	-	-	-	p=0,024*	-
1 mg/kg pc	3	181,00	9,54		-	-	-	-	-
5 mg/kg pc	3	200,67	3,79		-	-	-	-	-
10 mg/kg pc	3	209,00	19,70		-	-	-	-	-
20 mg/kg pc	3	236,33	42,19		-	-	-	-	-

Nota: * $p < 0,05$ significativo

Posteriormente, la prueba post hoc de Tukey mostró que existieron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tratado con 1 mg/kg pc ($p = 0,024$). Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de 1 mg/kg pc y los grupos que recibieron dosis superiores, particularmente a partir de 5 mg/kg pc ($p = 0,029$). Estos resultados indicaron que el incremento de AST fue dependiente de la dosis, siendo más evidente en los grupos expuestos a dosis altas, lo que sugirió un posible efecto hepatotóxico progresivo asociado a la sustancia evaluada.

En la Tabla 2, los niveles séricos de AST mostraron un incremento progresivo conforme aumentó la dosis administrada, alcanzando valores máximos en el grupo de 20 mg/kg pc ($236,33 \pm 42,19$ U/L). A diferencia de la ALT, la AST se localiza tanto en el citosol como en la mitocondria, por lo que su elevación sugiere un daño hepático más profundo, posiblemente asociado a disfunción mitocondrial. El análisis estadístico evidenció diferencias significativas incluso a dosis bajas, lo que sugiere una respuesta temprana del tejido hepático frente a la exposición al ipconazol.

Estos resultados son consistentes con los planteamientos de Amin et al. (8), quienes asociaron la elevación concomitante de AST y ALT con daño hepático severo mediado por estrés oxidativo, elevación del calcio intracelular y agotamiento energético. Asimismo, los estudios de Villaorduña et al. (14) y Ruiz-Yance et al. (15), aunque realizados en modelos *in vitro* no hepáticos, demostraron que el ipconazol induce una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, activación de caspasas y sobreexpresión de genes proapoptóticos, mecanismos extrapolables al tejido hepático. En este contexto, la elevación progresiva de AST podría reflejar una alteración mitocondrial inducida por metabolitos reactivos derivados del ipconazol, en concordancia con los mecanismos descritos para la hepatotoxicidad química (7, 13).

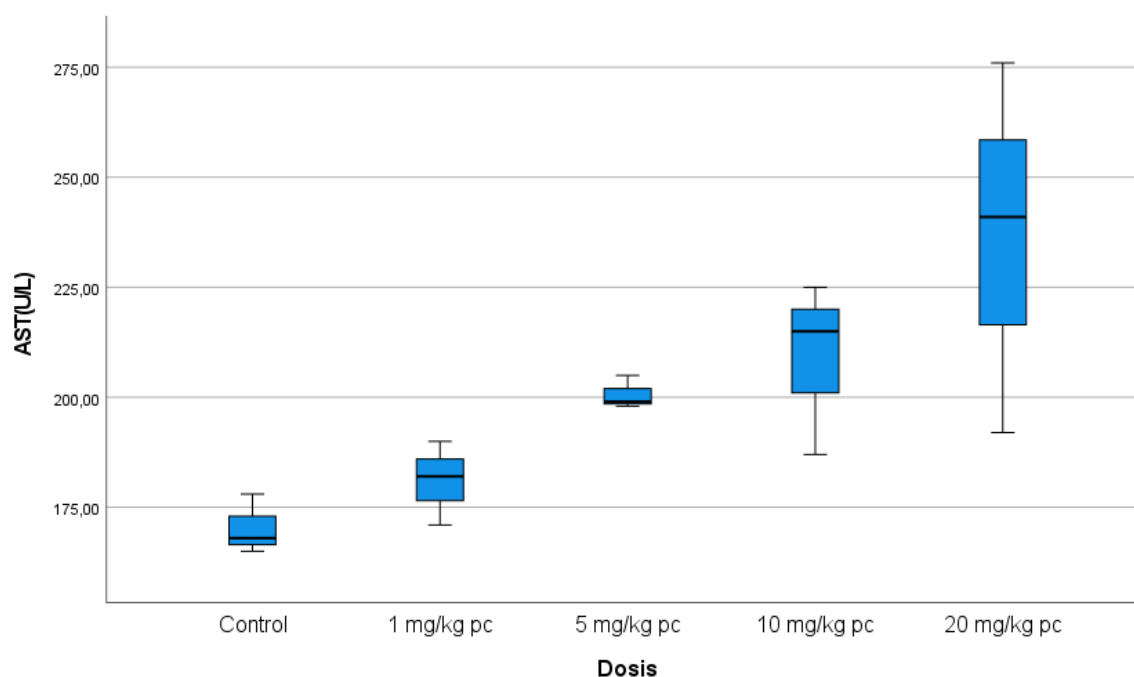


Figura 2. Gráfico de cajas de la distribución de los niveles séricos de AST(U/L) en ratas albinas hembras según dosis (mg/kg pc)

La Tabla 3, presentó que según la variable ALP(U/L), en el grupo control mostró una media de $75,67 \pm 23,69$ U/L, correspondiente a valores basales. En el grupo tratado con 1 mg/kg pc, la media de ALP fue de $77,00 \pm 23,43$ U/L, observándose valores similares al grupo control. El grupo que recibió 5 mg/kg pc presentó una media de $78,67 \pm 22,85$ U/L, manteniéndose niveles comparables entre ambos grupos. Asimismo, el grupo de 10 mg/kg pc alcanzó una media de $81,00 \pm 25,16$ U/L, evidenciándose un leve incremento. Finalmente, el grupo tratado con 20 mg/kg pc presentó la media más alta ($112,00 \pm 1,00$ U/L), lo que sugirió un aumento notable de los niveles de ALP a la dosis más elevada. En general, las estadísticas descriptivas mostraron una tendencia al incremento de la ALP conforme aumentó la dosis administrada, siendo más evidente en el grupo de mayor concentración.

Tabla 3. Comparación de los niveles de ALP (U/L) según dosis administrada en ratas albinas hembras mediante Kruskal Wallis

	N	Media ALP(U/L)	Desviación estándar ALP(U/L)	Kruskal Wallis
Control	3	75,67	23,69	p=0,074
1 mg/kg pc	3	77,00	23,43	
5 mg/kg pc	3	78,67	22,85	
10 mg/kg pc	3	81,00	25,16	
20 mg/kg pc	3	112,00	1,00	

Nota: la variable ALP(U/L) no presenta normalidad se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis.

Debido a que la variable ALP (U/L) no presentó una distribución normal, se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. El análisis no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,074$), lo que indicó que, a pesar del incremento observado en el grupo de 20 mg/kg pc, las variaciones en los niveles de ALP no alcanzaron significancia estadística según el análisis no paramétrico. Estos resultados sugirieron que la fosfatasa alcalina no se vio significativamente afectada por la dosis administrada en las condiciones del estudio.

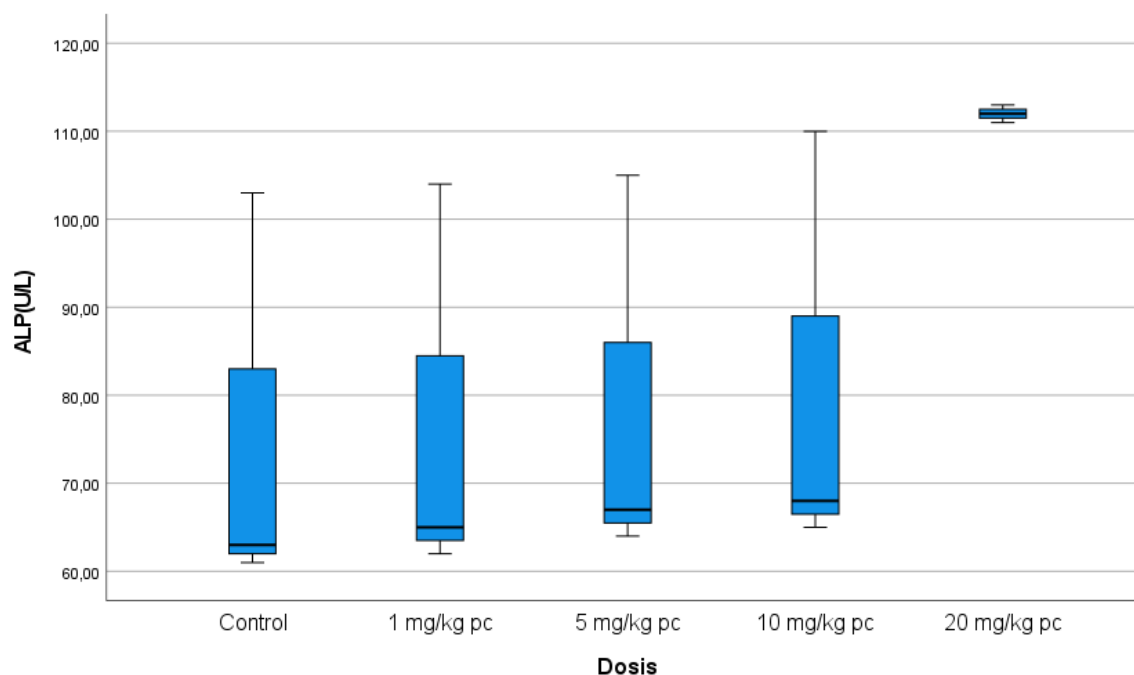


Figura 3. Gráfico de cajas de la distribución de los niveles ALP(U/L), en ratas albinas hembras según dosis (mg/kg pc)

En la Tabla 3, los niveles de ALP mostraron una tendencia al incremento conforme aumentó la dosis administrada, alcanzando su valor más alto en el grupo de 20 mg/kg pc ($112,00 \pm 1,00$ U/L); sin embargo, el análisis de Kruskal-Wallis no evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,074$). Este resultado sugiere que, bajo las condiciones del estudio, el daño inducido por el ipconazol afectó predominantemente al hepatocito, más que al epitelio biliar, lo cual es consistente con el patrón hepatocelular observado en las transaminasas.

3.2. Marcador bioquímico no enzimático de disfunción hepática

La Tabla 4, presentó que según la variable TP (g/dL), en el grupo control mostró una media de $8,10 \pm 0,17$ g/dL, correspondiente a valores basales. En el grupo tratado con 1 mg/kg pc, la media de TP fue de $8,27 \pm 0,12$ g/dL, observándose un ligero incremento en comparación con el control. El grupo que recibió 5 mg/kg pc presentó una media de $8,73 \pm 0,29$ g/dL, evidenciándose un aumento progresivo de las proteínas totales. Asimismo, el grupo de 10 mg/kg pc alcanzó una media de $9,23 \pm 0,07$ g/dL, reflejando una elevación marcada de este parámetro. Finalmente, el grupo tratado con 20 mg/kg pc presentó la media más alta ($9,55 \pm 0,23$ g/dL), lo que indicó un incremento sostenido de las proteínas totales conforme aumentó la dosis administrada. En conjunto, las estadísticas descriptivas evidenciaron un aumento progresivo de los niveles de TP en relación con la dosis.

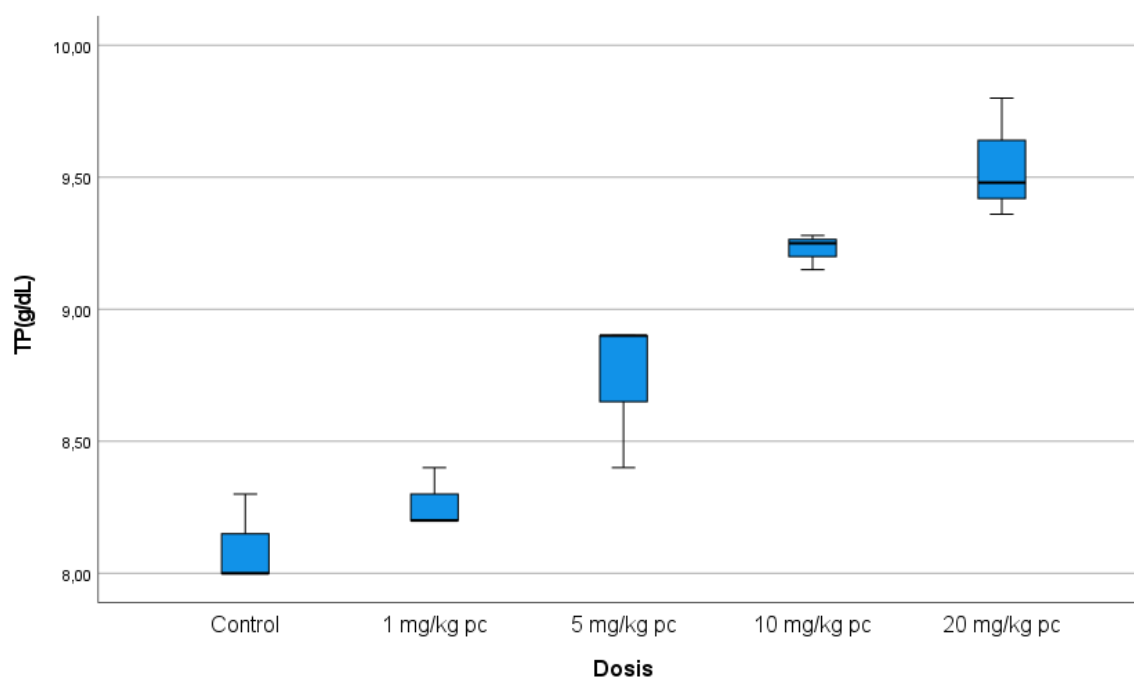
El análisis de varianza (ANOVA) mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,05$), lo que indicó que la dosis administrada influyó significativamente sobre los niveles de proteínas totales en las ratas evaluadas.

Tabla 4. Comparación de los niveles de proteínas totales (TP) g/dL, según dosis administrada en ratas albinas hembras mediante ANOVA y prueba post hoc de Tukey

	N	Media TP(g/dL)	Desviación estándar TP(g/dL)	F	Prueba de Tukey				
					Control	1mg/kg pc	5 mg/kg pc	10 mg/kg pc	20 mg/kg pc
Control	3	8,10	0,17	p=0,000*	-	-	p=0,015*	p=0,000*	p=0,000*
1 mg/kg pc	3	8,27	0,12		-	-	-	p=0,000*	p=0,000*
5 mg/kg pc	3	8,73	0,29		-	-	-	-	p=0,000*
10 mg/kg pc	3	9,23	0,07		-	-	-	-	-
20 mg/kg pc	3	9,55	0,23		-	-	-	-	-

Nota: *p<0,05 significativo

La prueba post hoc de Tukey permitió identificar las comparaciones específicas con diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de 10 mg/kg pc y 20 mg/kg pc ($p = 0,000$), así como entre el grupo control y el grupo de 5 mg/kg pc ($p = 0,015$). Asimismo, el grupo tratado con 1 mg/kg pc presentó diferencias altamente significativas frente a los grupos de 10 mg/kg pc y 20 mg/kg pc ($p = 0,000$). Además, se evidenciaron diferencias significativas entre el grupo de 5 mg/kg pc y el grupo de 20 mg/kg pc ($p = 0,000$). Estos resultados indicaron que el aumento de las proteínas totales fue dependiente de la dosis, siendo más marcado en los grupos expuestos a dosis altas, lo que sugirió una alteración del metabolismo hepático asociada a la administración de la sustancia evaluada.

**Figura 4.** Gráfico de cajas de la distribución de los niveles de TP(g/dL) en ratas albinas hembras según dosis (mg/kg pc)

Los resultados mostrados en la Tabla 4, evidenciaron un incremento significativo y dosis-dependiente de las proteínas totales séricas, alcanzando valores máximos en el grupo tratado con 20 mg/kg pc ($9,55 \pm 0,23$ g/dL). Dado que el hígado es el principal órgano responsable de la síntesis y regulación de proteínas plasmáticas, este hallazgo sugiere una alteración del metabolismo hepático proteico. El análisis estadístico confirmó diferencias significativas ($p < 0,05$), particularmente a partir de dosis medias y altas.

Este incremento puede interpretarse como parte de una respuesta inflamatoria sistémica inducida por daño hepático, caracterizada por un aumento en la síntesis de proteínas de fase aguda. En este sentido,

Ruiz-Yance et al. (15) reportaron que la exposición a ipconazol induce la activación de vías proinflamatorias, incluyendo NF- κ B, TNF- α e IL-6, lo que podría explicar el aumento observado en las proteínas totales. De manera similar, Mossa et al. (11) describieron alteraciones metabólicas hepáticas asociadas a estrés oxidativo, incluyendo cambios en parámetros bioquímicos séricos, lo que refuerza la interpretación de este hallazgo como un reflejo de disfunción metabólica inducida por toxicidad química.

La Tabla 5, presentó que según la variable T-BIL (mg/dL), en el grupo control mostró una media de $0,14 \pm 0,04$ mg/dL, correspondiente a valores basales. En el grupo tratado con 1 mg/kg pc, la media de T-BIL fue de $0,18 \pm 0,03$ mg/dL, evidenciándose un incremento leve respecto al control. El grupo que recibió 5 mg/kg pc presentó una media de $0,20 \pm 0,01$ mg/dL, observándose un aumento progresivo del parámetro. Asimismo, el grupo de 10 mg/kg pc alcanzó una media de $0,23 \pm 0,01$ mg/dL, reflejando una elevación marcada de los niveles de bilirrubina total. Finalmente, el grupo tratado con 20 mg/kg pc presentó la media más alta ($0,24 \pm 0,00$ mg/dL), lo que indicó un incremento sostenido conforme aumentó la dosis administrada. En conjunto, las estadísticas descriptivas evidenciaron un aumento progresivo de los niveles de T-BIL en relación con la dosis.

El análisis de varianza (ANOVA) mostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,05$), lo que indicó que la dosis administrada influyó significativamente sobre los niveles de bilirrubina total en las ratas albinas hembras evaluadas.

Tabla 5. Comparación de los niveles de bilirrubina total (T-BIL) mg/dL, según dosis administrada en ratas albinas hembras mediante ANOVA y prueba post hoc de Tukey

	N	Media T-BIL (mg/dL)	Desviación estándar T-BIL (mg/dL)	F	Prueba de Tukey				
					Control	1mg/kg pc	5 mg/kg pc	10 mg/kg pc	20 mg/kg pc
Control	3	0,14	0,04	p=0,002*	-	-	-	p=0,005*	p=0,003*
1 mg/kg pc	3	0,18	0,03		-	-	-	p=0,000*	p=0,000*
5 mg/kg pc	3	0,20	0,01		-	-	-	-	p=0,000*
10 mg/kg pc	3	0,23	0,01		-	-	-	-	-
20 mg/kg pc	3	0,24	0,00		-	-	-	-	-

Nota: * $p < 0,05$ significativo

La prueba post hoc de Tukey permitió identificar las comparaciones específicas con diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de 10 mg/kg pc y 20 mg/kg pc ($p = 0,005$ y $p = 0,003$, respectivamente). Asimismo, el grupo tratado con 1 mg/kg pc presentó diferencias altamente significativas frente a los grupos de 10 mg/kg pc y 20 mg/kg pc ($p = 0,000$). Además, el grupo de 5 mg/kg pc mostró diferencias significativas en comparación con el grupo de 20 mg/kg pc ($p = 0,000$). Estos resultados indicaron que el incremento de la bilirrubina total fue dependiente de la dosis, siendo más evidente en los grupos expuestos a dosis altas, lo que sugirió una posible alteración de la función hepatobiliar asociada a la sustancia evaluada.

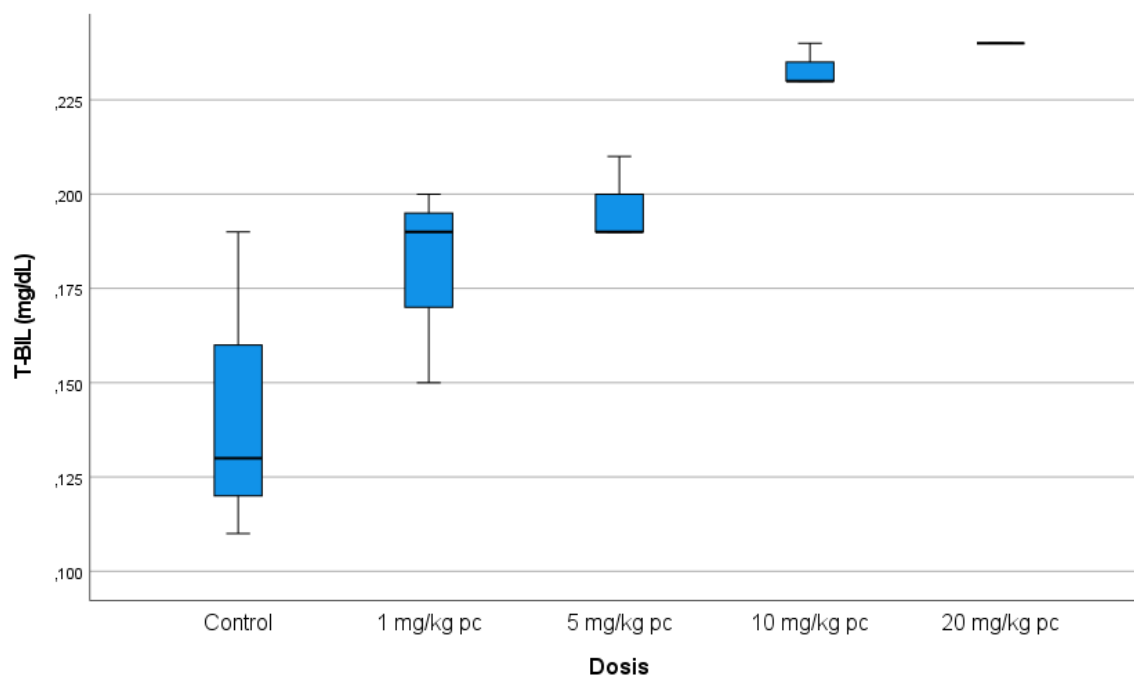


Figura 5. Gráfico de cajas de la distribución de los niveles T-BIL (mg/dL), en ratas albinas hembras según dosis (mg/kg pc)

La Tabla 5, mostró un incremento progresivo y significativo de los niveles de bilirrubina total conforme aumentó la dosis administrada, alcanzando el valor más alto en el grupo de 20 mg/kg pc ($0,24 \pm 0,00$ mg/dL). Este patrón sugiere una alteración de la función hepatobiliar, particularmente de los procesos de conjugación y excreción de bilirrubina. El análisis estadístico confirmó diferencias significativas ($p < 0,05$), especialmente en las dosis más elevadas.

Estos resultados concuerdan con lo descrito por Amin et al. (8) y Mossa et al. (11), quienes reportaron que la hepatotoxicidad inducida por xenobióticos se acompaña de alteraciones estructurales y funcionales del hígado, incluyendo compromiso de la excreción biliar. Desde una perspectiva mecanística, el estrés oxidativo inducido por ipconazol podría afectar la integridad de los hepatocitos y los sistemas de transporte canalicular, dificultando la eliminación de bilirrubina. Este fenómeno es coherente con la activación de vías inflamatorias e inflamatómicas descritas por Villaorduña et al. (14), las cuales también pueden interferir con la función hepatobiliar.

3.3. Marcador de estrés oxidativo del hígado de las ratas albinas hembras

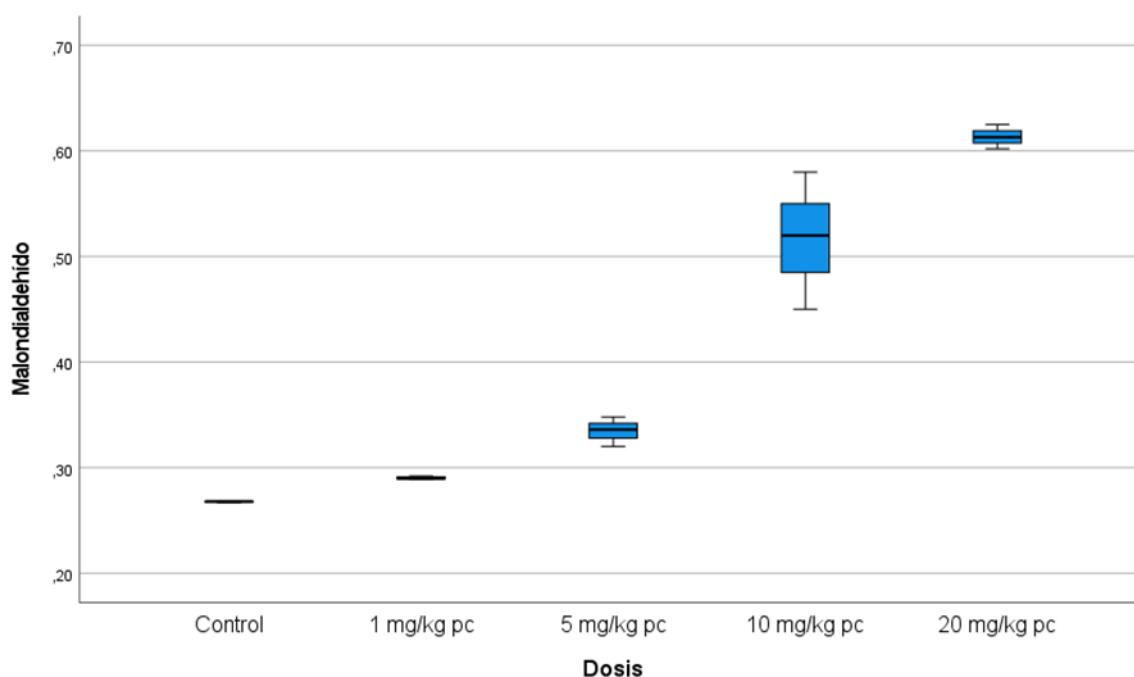
La Tabla 6 mostró la comparación de los niveles de malondialdehído (MDA) nmol/mL, según la dosis de Ipconazol administrada en ratas albinas hembras. El grupo control presentó una media de $0,268 \pm 0,001$ nmol/mL, correspondiente a valores basales. En el grupo tratado con 1 mg/kg pc, la media de MDA fue de $0,290 \pm 0,002$ nmol/mL, evidenciándose un ligero incremento respecto al control. El grupo que recibió 5 mg/kg pc alcanzó una media de $0,335 \pm 0,014$ nmol/mL, mostrando un aumento más marcado. Asimismo, el grupo tratado con 10 mg/kg pc presentó una media de $0,517 \pm 0,065$ nmol/mL; mientras que el grupo de 20 mg/kg pc registró la media más alta, con $0,613 \pm 0,012$ nmol/mL, lo que evidenció un incremento progresivo de los niveles de MDA conforme aumentó la dosis administrada.

Tabla 6. Comparación de los niveles de Malondialdehído, (MDA) según dosis administrada en ratas albinas hembras mediante Kruskal Wallis y prueba de Mann Whitney

	N	Media T-MDA nmol/mL	Desviación estándar MDA nmol/mL	K-W	Prueba de Mann Whitney				
					Control	1mg/kg pc	5 mg/kg pc	10 mg/kg pc	20 mg/kg pc
Control	3	0,268	0,001	p=0,009*	-	p=0,04*	p=0,04*	p=0,04*	p=0,04*
1 mg/kg pc	3	0,290	0,002		-	-	-	-	-
5 mg/kg pc	3	0,335	0,014		-	-	-	-	-
10 mg/kg pc	3	0,517	0,065		-	-	-	-	-
20 mg/kg pc	3	0,613	0,012		-	-	-	-	-

Nota: *p<0,05 significativo. La variable MDA no presenta normalidad se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis.

Debido a que la variable MDA (nmol/mL) no presentó una distribución normal, se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, obteniéndose un valor de $p = 0,009$, lo que indicó la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Asimismo, la prueba de Mann-Whitney mostró diferencias significativas entre el grupo control y los grupos tratados ($p = 0,04$), sugiriendo que la administración de dosis crecientes produjo un aumento significativo del MDA, indicador de estrés oxidativo, especialmente a partir de las dosis más elevadas.

**Figura 6.** Gráfico de cajas de la distribución de los niveles (MDA) (nmol/mL), en ratas albinas hembras según dosis (mg/kg pc)

Finalmente, los resultados presentados en la Tabla 6, evidenciaron un incremento progresivo y estadísticamente significativo de los niveles de malondialdehído (MDA), alcanzando valores máximos en el grupo tratado con 20 mg/kg pc ($0,613 \pm 0,012$ nmol/mL). El análisis de Kruskal-Wallis ($p = 0,009$) y la prueba de Mann-Whitney confirmaron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos tratados. El MDA es un producto final de la peroxidación lipídica y un biomarcador ampliamente aceptado de estrés oxidativo, por lo que su incremento respalda la participación central de este mecanismo en la toxicidad observada.

Estos hallazgos son plenamente coherentes con los resultados de Mossa et al. (11), quienes reportaron aumentos significativos de TBARS asociados a la exposición a pesticidas, así como con los estudios de Villaorduña et al. (14) y Ruiz-Yance et al. (15), que demostraron una inducción marcada de ROS y una disminución de los sistemas antioxidantes tras la exposición a ipconazol. La correspondencia entre el aumento de MDA y las alteraciones bioquímicas hepáticas observadas refuerza la interpretación del estrés oxidativo como un eje fisiopatológico clave en la hepatotoxicidad inducida por este fungicida triazólico (6,7,13).

3.4. Estudio histopatológico del hígado de las ratas albinas

El análisis histopatológico del hígado de ratas albinas expuestas a ipconazol reveló alteraciones morfológicas progresivas y dependientes de la dosis, las cuales guardan una estrecha concordancia con los cambios bioquímicos previamente descritos. En la microfotografía 7A, correspondiente al grupo control, el parénquima hepático mostró una arquitectura lobulillar conservada, con hepatocitos de citoplasma homogéneo, núcleos centrales bien definidos y sin evidencia de lesiones histopatológicas. Este patrón es consistente con la ausencia de alteraciones enzimáticas significativas observadas en los parámetros bioquímicos basales, confirmando la integridad estructural y funcional del hígado en condiciones fisiológicas.

En la microfotografía 7B, correspondiente al grupo tratado con ipconazol a dosis de 1 mg/kg pc, se evidenció una vacuolización intracitoplasmática incipiente en los hepatocitos. Este hallazgo sugiere una alteración temprana del metabolismo celular, posiblemente asociada a cambios reversibles en el equilibrio lipídico o glucogénico del hepatocito. Desde el punto de vista fisiopatológico, esta vacuolización inicial puede interpretarse como una respuesta adaptativa frente a la generación temprana de especies reactivas de oxígeno, fenómeno coherente con los ligeros incrementos observados en los niveles de ALT, AST y MDA a dosis bajas.

La microfotografía 7C, correspondiente al grupo tratado con 5 mg/kg pc, mostró hepatocitos con citoplasma granular evidente, acompañados de leve vacuolización intracitoplasmática y congestión de la vena centrolobulillar y de las sinusoides hepáticas. Estos cambios sugieren una alteración más marcada del metabolismo hepatocelular y del flujo sanguíneo intrahepático. La congestión sinusoidal podría estar relacionada con disfunción endotelial inducida por estrés oxidativo, lo cual es consistente con el aumento significativo del MDA observado en los análisis bioquímicos. Asimismo, el citoplasma granular podría reflejar acumulación de organelos dañados o proteínas mal plegadas, en un contexto de sobrecarga oxidativa.

En la microfotografía 7D, correspondiente a la dosis de 10 mg/kg pc, se evidenció un patrón más avanzado de lesión, caracterizado por citoplasma granular disperso y hepatocitos con vacuolas intracitoplasmáticas de borde definido. Este tipo de vacuolización sugiere un daño estructural más severo, posiblemente asociado a peroxidación lipídica de membranas y alteración de la función mitocondrial. Estos hallazgos se correlacionan estrechamente con las elevaciones marcadas de ALT y AST observadas a partir de esta dosis, reforzando la relación entre daño estructural hepatocelular y liberación de enzimas citosólicas y mitocondriales hacia la circulación.

Finalmente, la microfotografía 7E, correspondiente al grupo tratado con 20 mg/kg pc durante dos semanas, evidenció infiltrado linfocitario alrededor de la tríada portal, acompañado de hiperplasia del epitelio del conducto biliar. Este patrón histológico es indicativo de una respuesta inflamatoria establecida y de compromiso del sistema hepatobiliar. La presencia de infiltrado inflamatorio sugiere la activación de vías inmunoinflamatorias, probablemente mediadas por citocinas proinflamatorias inducidas por estrés oxidativo persistente. La hiperplasia del epitelio biliar puede interpretarse como una respuesta adaptativa

o reactiva frente a la alteración de la excreción biliar, lo cual es concordante con el incremento progresivo de la bilirrubina total observado en los resultados bioquímicos.

En conjunto, las alteraciones histopatológicas observadas muestran una progresión desde cambios celulares reversibles hasta lesiones inflamatorias más complejas, en estrecha correspondencia con la magnitud de las alteraciones bioquímicas y los marcadores de estrés oxidativo previamente descritos. Esta integración estructural y funcional refuerza la plausibilidad biológica de los mecanismos de hepatotoxicidad inducidos por ipconazol, caracterizados por estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inflamación hepática progresiva.

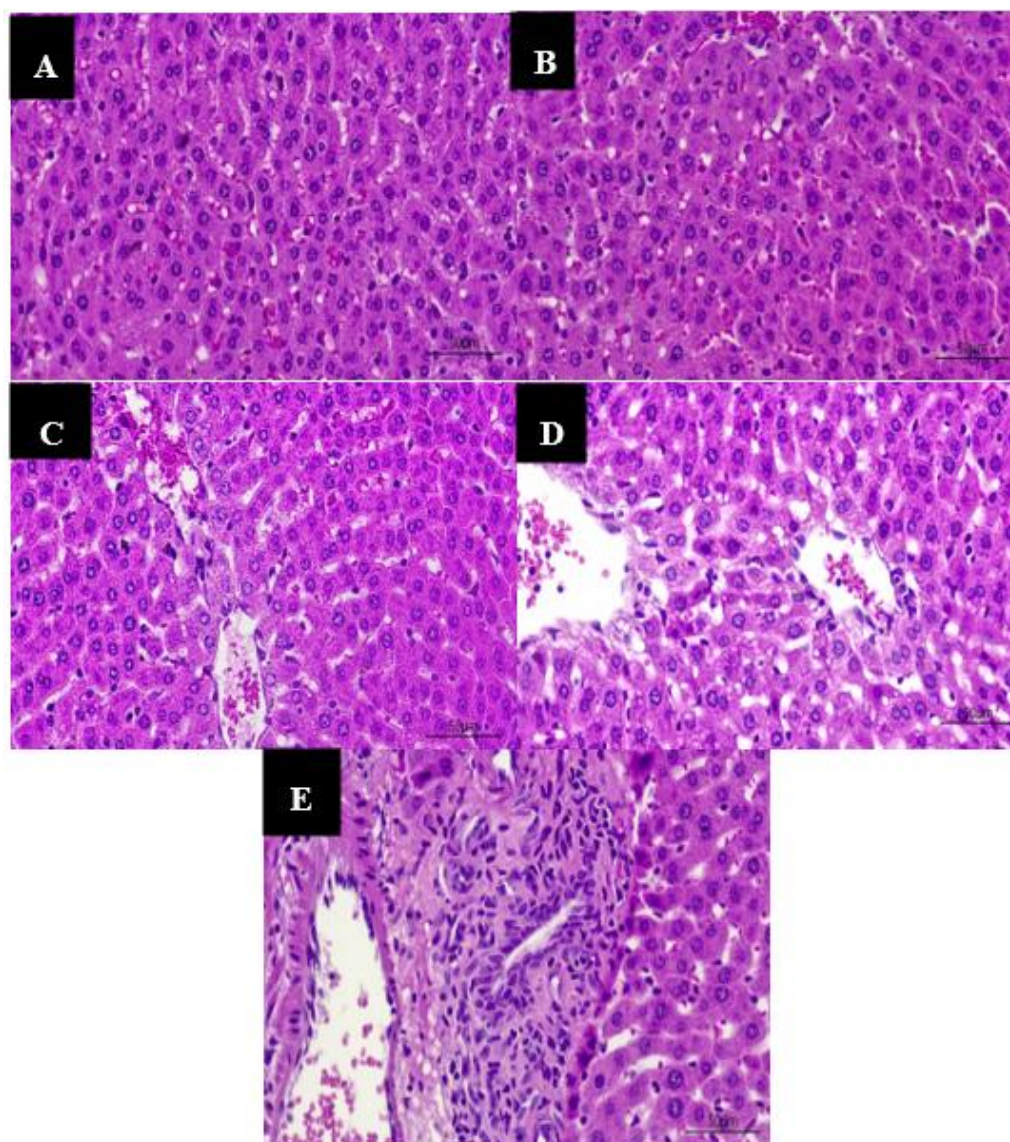


Figura 7. Microfotografía del hígado de rata albina

A: rata albina control. Parénquima hepático con características histológicas conservadas. No se observan lesiones histopatológicas. **B:** rata albina tratada con ipconazol (1mg/kg pc). Parénquima hepático con incipiente vacuolización intracitoplasmática. **C:** rata albina tratada con ipconazol (5 mg/kg pc), hepatocitos con citoplasma granular evidente, leve vacuolización intracitoplasmática. Leve congestión de la vena centrolobulillar y de los sinusoides hepáticos. **D:** rata albina tratada con ipconazol (10 mg/kg pc). Se evidencia citoplasma granular disperso con algunos hepatocitos con vacuolas de borde definido a nivel intracitoplasmático. **E:** rata albina tratada con ipconazol (20 mg/kg pc), durante 2 semanas. (PASAT 40X). Infiltrado linfocitario alrededor de la tríada portal con hiperplasia del epitelio del conducto biliar.

Microscopio marca: Nikon, modelo: Eclipse Ei, Cámara marca: Tuopcam (sensor Sony), modelo: XCAM4K8MPA, japonés

CONCLUSIÓN

La administración de ipconazol produjo alteraciones hepáticas significativas y dependientes de la dosis en los animales evaluados. Se observó un incremento progresivo de las enzimas ALT y AST, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,05$), destacándose valores altamente significativos en las dosis de 10 y 20 mg/kg pc ($p = 0,000$) y evidenciándose incluso cambios a dosis bajas para AST ($p = 0,024$), lo que indica daño hepatocelular y posible compromiso mitocondrial. Asimismo, las proteínas totales y la bilirrubina total mostraron incrementos significativos ($p < 0,05$; $p \leq 0,005$), sugiriendo alteraciones del metabolismo hepático y de la función hepatobiliar. En contraste, la APT presentó aumento sin significancia estadística ($p = 0,074$), indicando menor compromiso biliar.

Se concluyó que los niveles de malondialdehído aumentaron de forma significativa y dosis-dependiente, desde $0,268 \pm 0,001$ nmol/mL en el grupo control hasta $0,613 \pm 0,012$ nmol/mL en el grupo tratado con 20 mg/kg pc. Las diferencias observadas entre los grupos fueron significativas ($p = 0,009$; $p = 0,04$), lo que demostró la inducción de estrés oxidativo como un mecanismo central en el daño hepático observado.

El análisis histopatológico del hígado evidenció alteraciones progresivas asociadas a la administración de ipconazol. En el grupo control se observaron características histológicas conservadas sin presencia de lesiones. Sin embargo, en los grupos tratados se identificaron cambios estructurales dependientes de la dosis, iniciando con vacuolización intracitoplasmática incipiente a dosis bajas (1 mg/kg pc), seguida de citoplasma granular y leve vacuolización acompañada de congestión de la vena centrolobulillar y sinusoides hepáticos a dosis intermedias (5 mg/kg pc). A dosis mayores (10 mg/kg pc) se evidenciaron hepatocitos con vacuolas intracitoplasmáticas de borde definido, mientras que a la dosis más alta (20 mg/kg pc) se observó infiltrado linfocitario periportal e hiperplasia del epitelio del conducto biliar. Estos hallazgos indican un proceso progresivo de daño hepático inducido por ipconazol, que compromete tanto el parénquima hepatocelular como la región portal.

FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este estudio-artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún tipo de conflicto de interés relacionado con la materia del trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, supervisión, validación, redacción -borrador original, redacción-revisión y edición: Zambrano-Inga, Z. K. & Inostroza-Ruíz, L. A.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fang L., Liao X., Jia B., Shi L., Kang L., Zhou L., Kong W. Recent progress in immunosensors for pesticides. 2020; 164. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112255>
2. World Health Organization, United Nations Environment Programme. Public health impact of pesticides used in agriculture. Geneva: World Health Organization; 1990. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/39772>

3. Kaur R., Mavi GK, Raghav S., Khan I. Pesticides Classification and its Impact on Environment. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* 2019; 8 (3):1889–1897. Available from: <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2019.803.224>
4. Schwarzbacherová V, Šiviková K, Drážovská M, Dianovský J. Evaluation of DNA damage and cytotoxicity induced by triazole fungicide in cultured bovine lymphocytes. *Caryologia.* 2015;68(3):233-238. Available from: <https://doi.org/10.1080/00087114.2015.1032613>
5. Zhou J, Zhang J, Li F, Liu J. Triazole fungicide tebuconazole disrupts human placental trophoblast cell functions. *J Hazard Mater.* 2016;308:294-302. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.01.055>
6. Hodgson, E., Roe. R. M., Mailman, R. B., Chambers, J.E. *Dictionary of Toxicology.* London: Academic Press- Elsevier; 2015. Available from: <https://doi.org/10.1016/C2013-0-12692-X>
7. Andrew D, Sharon A. Hepatotoxicity. En; Hodgson E, editor. *A Textbook of Modern Toxicology.* 4th. ed. Hobokin: John Wiley & Sons, Inc, 2010. p. 277-303.
8. Amin A, Hamza AA. Oxidative stress mediates drug-induced hepatotoxicity in rats: a possible role of DNA fragmentation. *Toxicology.* 2005 Mar 30;208(3):367-75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.11.039>
9. Stokes WS. Reducing Unrelieved Pain and Distress in La-boratory Animals Using Humane Endpoints. *ILAR Journal.* 2000;41(2):59–61. Available from: <https://doi.org/10.1093/ilar.41.2.59>
10. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). *Guía OCDE 407: Toxicidad Oral de Dosis Repetida durante 28 Días en Roedores.* Available from: https://www.oecd.org/en/publications/test-no-407-repeated-dose-28-day-oral-toxicity-study-in-rodents_9789264070684-en.html
11. Mossa AT, Refaie AA, Ramadan A, Bouajila J. Amelioration of prallethrin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rat by the administration of *Origanum majorana* essential oil. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:859085. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/859085>
12. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.* 8th edi-tion. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
13. Wallace AD, Meyer SA. Hepatotoxicity. En: Smart RC, Hodgson E, edithors. *Molecular and Biochemical Toxicology.* 4th ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2008. p. 671- 92.
14. Villaorduña C, Mendoza-Carlos M, Chuyma M, Avilés J, Avalos-Diaz A, Lozano-Reategui R, et al. Ipcnazole Induces Oxidative Stress, Cell Death, and Proinflammation in SH-SY5Y Cells. *Toxics.* 2023;11(7):566. Available from: <https://doi.org/10.3390/toxics11070566>
15. Ruiz-Yance I, Siguas J, Bardales B, Robles-Castañeda I, Cordova K, Ypushima A, et al. Potential Involvement of Oxidative Stress, Apoptosis and Proinflammation in Ipcnazole-Induced Cytotoxicity in Human Endothelial-like Cells. *Toxics.* 2023;11(10):839. Available from: <https://doi.org/10.3390/toxics11100839>