

UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, BIOQUIMICAS Y
BIOTECNOLOGICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



“EFECTO DEL RESVERATROL SOBRE EL PERFIL LIPIDICO EN
ANIMALES DE EXPERIMENTACION CON DISLIPIDEMIA INDUCIDA
AREQUIPA – 2014”

Presentado por las Bachilleres en
Farmacia y Bioquímica:

ARENAS MONTALVO, SUHELEN
CCAHUANA NUÑONCCA, YANET

Para Optar el Título Profesional de:
QUIMICO FARMACEUTICO

Asesor:

Dra.
ROXANA GUTIERREZ ARANIBAR

AREQUIPA – PERU
2015

DEDICATORIA

A Dios, por darnos la vida, buena salud, la fuerza y el coraje para hacer este sueño realidad, por estar con nosotros en cada momento de nuestras vidas.

A mí amada madre le dedico este trabajo como muestra del infinito amor, admiración y respeto que le tengo, porque gracias a su esfuerzo invaluable, sabios consejos y apoyo incondicional pude hacer posible la culminación de mis anhelos y proseguir por el camino del éxito y superación, para ella mi eterna gratitud y amor.

Y a mi familia por estar siempre presente, acompañándome para conseguir mis objetivos.

A mis padres Francisco y Dina, gracias a su esfuerzo, amor y apoyo incondicional, por haber hecho posible la realización de mis más grandes sueños, a ellos por darme la vida. A mis hermanas Elva y Nuria, por darme la fortaleza para culminar mis estudios.

A todas aquellas personas que nos brindaron su apoyo durante todo este proceso, y dándonos sus consejos incondicionalmente

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	4
INTRODUCCION	6
HIPOTESIS	8
OBJETIVOS	9

CAPITULO I **MARCO TEORICO**

1. RESVERATROL	10
1.1. PROPIEDADES Y USOS	12
1.1.1. Actividad antioxidante	13
1.1.2. Efectos antiinflamatorios.....	13
1.1.3. Cardioprotección.....	14
1.1.4. Actividad antitumoral.....	14
1.1.5. Expectativas y consideraciones sobre las aplicaciones del resveratrol.....	15
2. LIPIDOS	16
2.1. FUNCION DE LOS LIPIDOS	17
2.1.1. Función estructural	17
2.1.2. Función energética	17
2.1.3. Función de transporte	17
2.2. PRINCIPALES LIPIDOS PLASMATICOS	17
2.2.1. Colesterol	18
2.2.2. Triglicéridos (triacilglicerol)	18

2.2.3. Fosfolípidos	18
2.2.4. Ácidos grasos no esterificados (AGNE)	19
2.3. LIPOPROTEINAS PLASMATICAS	19
2.3.1. Composición de la lipoproteínas	19
2.3.1.1. Fracción lipídica	19
2.3.1.2. Apolipoproteínas.....	19
2.4. TIPOS DE LIPOPROTEINAS.....	19
2.4.1. Lipoproteínas de alta densidad (HDL).....	19
2.4.2. Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	20
2.4.3. Lipoproteínas de baja densidad (LDL).....	20
2.4.4. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).....	20
2.4.5. Quilomicrones	20
2.5. METABOLISMO DE LOS LIPIDOS	21
2.5.1. Digestión de los lípidos	21
2.5.2. Absorción de los lípidos	22
2.5.3. Transporte de los lípidos	23
2.5.3.1. Vía exógena	23
2.5.3.2. Vía endógena	23
2.5.3.3. Transporte reverso del colesterol	24
2.5.4. Almacenamiento de lípidos	25
2.6. COMPONENTES DEL PERFIL LIPIDICO	25
2.7. COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS	26
2.7.1. Triglicéridos (triacilglicerol)	26
2.7.1.1. Funciones de los triglicéridos	28
2.7.1.2. Metabolismo de los triglicéridos	28
2.7.1.3. Biosíntesis de los triglicéridos	29
2.7.13. Valores de referencia.....	30
2.7.2. Hipertrigliceridemia	30
2.7.3. Colesterol	30
2.7.3.1. Fuentes de colesterol	32
2.7.3.2. Funciones del colesterol	33
2.7.3.3. Absorción de colesterol	33

2.7.3.4. Biosíntesis del colesterol	34
2.7.3.5. Transporte del colesterol	37
2.7.3.6. Regulación del colesterol	37
2.7.3.7. Excreción del colesterol	38
2.7.3.8. Ingesta recomendada de colesterol	38
2.7.3.9. Valores de referencia.	38
2.7.4. Hipercolesterolemia	39
2.7.5. Hiperlipidemias	39
2.7.5.1. Sinonimia	39
2.7.5.2. Definición	39
2.7.5.3. Síntomas de la hiperlipidemia	39
2.7.5.4. Clasificación de las hiperlipidemias	39
2.7.5.5. Detección de la hiperlipidemia	40
2.8. ANALIZADORES DE SOBREMESA, PORTATILES Y DOMESTICOS	40
3. FARMACOS HIPOLIPEMIANTES	41
3.1. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS HIPOLIPEMIANTE.....	41
3.2. ATORVASTATINA	42
3.2.1. Descripción	43
3.2.2. Categoría farmacéutica	43
3.2.3. Indicaciones	43
3.2.4. Mecanismo de acción	43
3.2.5. Farmacocinética	45
3.2.5.1. Absorción	45
3.2.5.2. Distribución	45
3.2.5.3. Metabolismo	45
3.2.5.4. Excreción	46
3.2.5.5. Farmacodinamia	46
3.2.5.6. Posología	46

3.2.5.7. Contraindicaciones	47
3.2.5.8. Reacciones secundarias y adversas	47
4. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO DE LA DISLIPIDEMIA	47

CAPITULO II

MATERIAL Y METODOS

1. LUGAR DE ESTUDIO	48
2. TIPO DE ESTUDIO	48
3. MATERIAL	48
3.1. Material de estudio	48
3.2. Material biológico	48
3.3. Material de laboratorio	48
3.4. Equipos	49
3.5. Reactivos	49
3.6. Fármacos	49
3.7. Material anexo	49
4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL	50
4.1. Acondicionamiento y aclimatación de los animales de estudio	50
4.2. Sistema de identificación	50
4.3. Evaluación de la actividad hipolipemiente.....	50
4.3.1. Inducción experimental de la hiperlipemia	50
4.3.1.1. Selección de animales.....	51
4.3.1.2. Identificación y registro de peso.....	51
4.3.1.3. Formación de grupos de trabajo	51
4.3.1.4. Preparación del colesterol para administración VO ...	52
4.3.2. Preparación de dosis de atorvastatina.....	52

4.3.3. Tratamiento de grupos experimentales.....	52
4.3.4. Determinación de perfil lipídico	52
4.3.4.1. Método para la determinación enzimática de Colesterol.....	53
4.3.4.2. Método para la determinación colesterol HDL	54
4.3.4.3. Método para la determinación de LDL colesterol	56
4.3.4.4. Método para la determinación enzimática de Triglicéridos	56
4.4. ANALISIS ESTADISTICO DE DATOS	58

CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSION

1. RESULTADOS Y DISCUSION.....	60
CONCLUSIONES.....	88
SUGERENCIAS.....	89
BIBLIOGRAFIA.....	90
ANEXOS.....	97

INDICE DE TABLAS

TABLA N° 1	
TRANSPORTE DE LIPIDOS	24
TABLA N° 2	
PERFIL LIPIDICO	26
TABLA N° 3.	
VALORES DE REFERENCIA DE LOS TRIGLICERIDOS	30
TABLA N° 4.	
VALORES DE COLESTEROL EN LOS ALIMENTOS	32
TABLA N° 5.	
VALORES DE REFERENCIA DEL COLESTEROL TOTAL.....	38
TABLA N° 6.	
CLASIFICACION DE FREDRICKSON DE LAS HIPERLIPIDEMIAS ESENCIALES.....	40

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N° 1.	
ESTRUCTURA CIS Y TRANS DE RESVERATROL	12
FIGURA N° 2.	
MOLECULA DE TRIGLICERIDO	27
FIGURA N° 3.	
MOLECULA DE COLESTEROL.....	31
FIGURA N° 4:	
BIOSINTESIS ENDOGENA DE COLESTEROL	36
FIGURA N° 5.	
ESTRUCTURA QUIMICA DE LA ATORVASTATINA	42
FIGURA N° 6.	
MECANISMO DE ACCION DE LAS ESTATINAS.....	44



Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su último reporte de estadísticas sanitarias; afirma que las tres primeras causas de muerte prematura son la cardiopatía coronaria (isquémica), las infecciones de las vías respiratorias inferiores (como la neumonía) y los accidentes vasculares cerebrales; a la vez considera a la dislipidemia como uno de los principales factores de riesgo de la cardiopatía coronaria junto al tabaquismo, hipertensión arterial, y sedentarismo.⁵⁸ Las estrategias actuales para el tratamiento de las dislipidemias son diversas y un campo de alto interés es el de los llamados *ingredientes funcionales*. Estos ingredientes, son compuestos que aparecen en ciertos alimentos y que mejoran las funciones corporales específicas promocionando la salud.

Para la realización del estudio se empleó un diseño experimental con animales escogidos aleatoriamente, se utilizaron 5 grupos de 6 ratas (*Rattus norvegicus*) cada uno, un grupo control negativo sin inducción a dislipidemia, y los otros cuatro con hiperlipidemia inducida, de los cuales dos de ellos tratados con dos diferentes dosis de resveratrol 10 y 20 mg/kg respectivamente, un grupo patrón con administración oral de atorvastatina a dosis de 10 mg/kg, y un quinto grupo que no recibió tratamiento hipolipemiente. Para la inducción de la hiperlipidemia se consideró el método seguido por Ruiz Roso y col.⁶⁴ que consistió en la administración oral de una suspensión de colesterol a una dosis de 62.5 mg/kg suspendido en goma tragacanto al 2%.

La administración de colesterol y los diferentes tratamientos se llevó a cabo desde el primer día hasta el final del estudio, se realizó la determinación del perfil lipídico antes de iniciado el experimento y posteriormente cada 7 días durante 5 semanas. Los datos recolectados fueron codificados y tabulados para su análisis e interpretación, además se empleó estadística descriptiva: promedio y desviación estándar para las variables numéricas y la comparación entre ellas mediante la prueba ANOVA.

En los resultados se observó que el método usado para la inducción de la dislipidemia es el adecuado ya que hubo un aumento del colesterol total (179.0%), triglicéridos (97.2%), LDL colesterol (300.5%), una disminución del HDL colesterol (6.6%); y que al administrar el resveratrol (20mg/kg) hubo una disminución del colesterol total (-39.9%), triglicéridos (-22.9%), LDL colesterol (-42.9%), y el HDL colesterol aumento (+85.2%) en las ratas dislipidémicas que recibieron el tratamiento, con respecto al grupo patrón; ratas que recibieron tratamiento con atorvastatina; los resultados obtenidos fueron una reducción de colesterol total en un (-44.3%), triglicéridos (-13.8%), LDL colesterol (-30.0%), y el HDL colesterol aumentó en (+18.9%).

Se puede concluir que la administración diaria de colesterol a dosis de 62.5 mg/kg en ratas normales durante un periodo de 5 semanas produjo la hipercolesterolemia, y se demostró que la administración de resveratrol a dosis de 10 y 20 mg/kg disminuyó los niveles de colesterol total, colesterol LDL, mantuvo los niveles de triglicéridos e

incremento los niveles de HDL colesterol en un mayor porcentaje comparado con la atorvastatina empleado como patrón hipocolesterolémico, siendo la dosis de 20 mg/kg con la que se obtuvo un mejor resultado, así mismo se determinó que el menor tiempo de recuperación de los valores normales de perfil lipídico fue de 4 semanas de tratamiento.



ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO) in its latest report on health statistics; states that the three leading causes of premature death are coronary heart disease (ischemic) infections of the lower respiratory tract (such as pneumonia) and stroke; simultaneously considers dyslipidemia as one of the major risk factors for coronary heart disease along with smoking, hypertension, and sedentarismo.⁵³ Current strategies for the treatment of dyslipidemias are diverse and a field of great interest is to called functional ingredients. These ingredients are compounds found in certain foods and improve specific health promoting bodily functions.

For the study was used an experimental design with randomly chosen animals, 5 groups of 6 rats (*Rattus norvegicus*) each, a negative control without inducing dyslipidemia group and the other four with hyperlipidemia induced, were used of which two treated them with two different doses of resveratrol 10 and 20 mg/kg respectively, a pattern group with oral administration of atorvastatin 10 mg/kg, and a fifth group that did not receive lipid lowering therapy. For induction of hyperlipidemia the method followed by Ruiz et al Roso was considered.⁶⁴ which consisted of oral administration of a suspension of cholesterol at a dose of 62.5 mg/kg suspended in 2% gum tragacanth.

The administration of cholesterol and different treatments was carried out from day one to the end of the study, lipid profile determination was performed before the experiment began and every 7 days for 5 weeks. The collected data were coded and tabulated for analysis and interpretation also used descriptive statistics: mean and standard deviation for numeric variables and comparison between them using ANOVA.

In the results it was observed that the method used for the induction of dyslipidemia is adequate because there was an increase in total cholesterol (179.0%), triglycerides (97.2%), LDL (300%), a decrease in HDL (6.6%); and that administering resveratrol (20 mg/kg) there was a decrease in total cholesterol (-39.9%), triglyceride (-22.9%), LDL cholesterol (-42.9%), and HDL cholesterol increase (+ 85.2%) in the dyslipidemic rats receiving treatment with respect to the group pattern; rats treated

with atorvastatin; the results were a reduction in total cholesterol (-44.3%), triglycerides (-13.8%), LDL cholesterol (-30.0%) and increased HDL (+ 18.9%).

It can be concluded that daily administration of doses of cholesterol to 62.5mg/kg in normal rats over a period of 5 weeks resulted hypercholesterolemia, and showed that administration of resveratrol at doses of 10 and 20 mg /kg. Decreased levels of total cholesterol, LDL, maintained triglyceride levels and increasing HDL cholesterol in a higher percentage compared to the atorvastatin used as hypocholesterolemic pattern, the dose of 20 mg/kg being with which a best obtained result, also found that the shorter recovery time of normal values of lipid profile was 4 weeks of treatment.



INTRODUCCION

Las enfermedades no transmisibles (ENT) se extienden con rapidez y provocan alrededor de 60 % de las muertes de la población mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y aumentará a 75% para el año 2020. Las enfermedades cardiovasculares explican el 50% de las muertes por ENT y de esta cifra el 71% es por enfermedad coronaria.⁵⁸

Las enfermedades cardiovasculares (CV) se han convertido en una epidemia, lo que ha motivado que se constituyan en una de las áreas de investigación más extensa. El origen de estas enfermedades es multifactorial. Los estudios demuestran que los nueve factores de riesgo modificables para infarto de miocardio son los mismos para la mayoría de grupos poblacionales, estos son: tabaquismo, sedentarismo, consumo exagerado de alcohol, malos hábitos alimenticios, hipertensión, diabetes, obesidad abdominal, estrés psicosocial (laboral y familiar).⁵⁰

La dislipidemia es la alteración de los niveles de lípidos en sangre, ya sea por una elevación del colesterol, triglicéridos, de las LDL colesterol o por una disminución de la HDL colesterol, éste desorden lipídico es considerado uno de los principales factores de riesgo para eventos cardiovasculares. Esto se debe a que el colesterol tiende a fijarse en las paredes de las arterias, formando placas de ateroma, que las van estrechando hasta obstruirlas. Si bien la afectación más estudiada y comentada es la de las arterias coronarias, que lleva al infarto agudo de miocardio, en realidad esta afectación puede ocurrir a nivel de todo el árbol arterial y llevar a la afectación de los más diversos órganos.⁵⁰

La arterioesclerosis y la aterosclerosis son patologías importantes que cuya incidencia en los últimos años ha ido en aumento. A estos dos términos suelen atribuírseles diferencias, pero éstas son básicamente semánticas. Así una aterosclerosis se caracteriza por un engrosamiento de la capa íntima y un depósito de lípidos y es una variante morfológica que queda bajo el término amplio de arteriosclerosis, mientras que la arteriosclerosis significa literalmente "endurecimiento de las arterias". Sin embargo, se refiere a un grupo de enfermedades que tienen en común un engrosamiento de las paredes arteriales y una

pérdida de su elasticidad. La aterosclerosis es la variante más importante y frecuente de la arteriosclerosis. En este sentido, tiene particular importancia la relación Colesterol total/HDL colesterol, considerándose un nivel "seguro", una relación no superior a 3.5.⁵³

El presente trabajo de investigación intenta demostrar que la administración de resveratrol considerado como agente antioxidante mejora el perfil lipídico de animales con dislipidemia experimental.



HIPOTESIS

Dado que el resveratrol ha demostrado tener propiedades antioxidantes es probable que su administración presente actividad hipolipemiante en ratas con hiperlipidemia inducida experimentalmente y una actividad comparable con la atorvastatina.

OBJETIVOS

GENERAL

Evaluar el efecto del resveratrol en dos concentraciones sobre el perfil lipídico en animales de experimentación con dislipidemia inducida.

ESPECIFICOS

- Inducir dislipidemia experimental.
- Determinar el efecto del resveratrol sobre el peso corporal a dosis de 10 mg y 20 mg.
- Determinar la actividad hipolipemiente del resveratrol sobre los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL a dosis de 10 y 20 mg.
- Comparar los valores de Colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, de los grupos tratados con resveratrol en relación a la atorvastatina empleada como patrón hipocolesterolémico.
- Determinar la mejor dosis de tratamiento para la recuperación de la dislipidemia.
- Determinar el menor tiempo de recuperación de los valores normales del perfil lipídico.



CAPITULO I

MARCO TEORICO

1. RESVERATROL

Existen distintos alimentos y bebidas de origen vegetal que contienen varios tipos de compuestos fenólicos no-flavonoides. Entre estos compuestos, el resveratrol ha sido identificado como el más activo de los estilbenos (fitoalexinas), y fue detectado en las uvas por primera vez en 1976 por Langcake y Price. El interés por este compuesto despertó cuando estudios epidemiológicos revelaron una relación inversa entre el consumo de frutas y bebidas ricas en resveratrol, como las uvas y el vino, y la aparición de enfermedades cardiovasculares, concretamente, cuando se observó el fenómeno conocido como la paradoja francesa. Con el paso de los años se han realizado numerosos estudios sobre las cualidades de esta molécula para mejorar la salud humana, y se han demostrado sus efectos en enfermedades como el cáncer, la diabetes mellitus, la obesidad,

(Fremont, 2000), enfermedades cardiovasculares, efectos atribuidos al control de la agregación plaquetaria, la vasodilatación por aumento de la producción y liberación de NO, regulación del metabolismo lipídico, efectos antioxidantes, sensibilización a la acción de la insulina, o efectos antiinflamatorios.¹

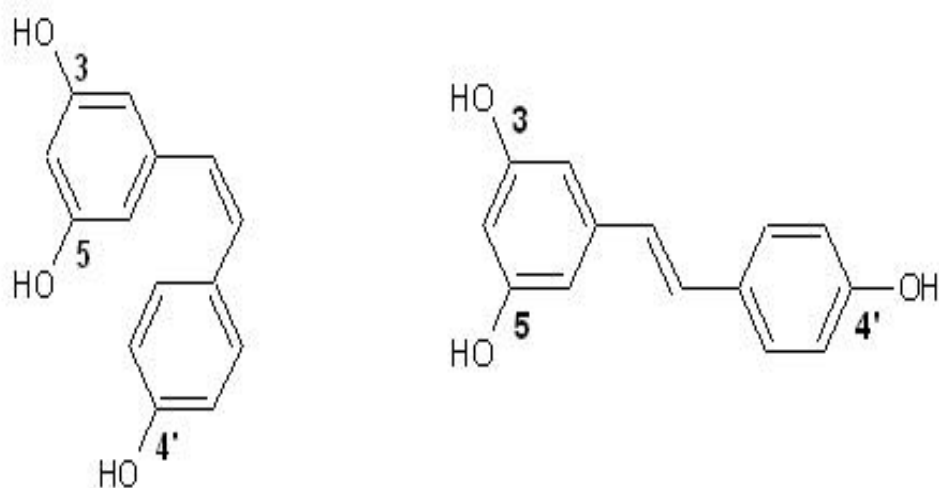
Otros estudios recientes atribuyen también al resveratrol el poder de aumentar la esperanza de vida en algunas levaduras y moscas, con lo que tendría un efecto antiedad que podría ser importante en ciertas enfermedades humanas relacionadas con el envejecimiento.¹

El resveratrol existe en las formas isoméricas cis- y trans (ver figura N°1), pero sólo la isoforma trans- ha sido aislada en la uva. Es el isómero más abundante en la naturaleza, ya que es el más estable. Su concentración en esta fruta oscila entre 50 y 400 µg/g de fruto fresco y suelen encontrarse en forma de glucósido. Se sintetiza principalmente en la piel de las uvas en respuesta a agresiones del entorno, como son la radiación ultravioleta o infecciones por hongos. La razón por la que el vino presenta una cantidad significativa de resveratrol, es por el tiempo que pasan en contacto la pulpa y la piel durante el proceso de elaboración de la bebida.¹⁶

Con respecto a su metabolismo y biodisponibilidad, existen varios estudios en distintas especies de roedores y en humanos que muestran una buena absorción y distribución del resveratrol en diferentes tejidos, con un metabolismo fundamentalmente hepático de conjugación para dar glucurónidos y sulfatos. En plasma se alcanza un pico de concentración a los 30 minutos de la administración oral.^{69, 52}

Por último, es importante añadir que la administración conjunta de varios polifenoles, como ocurre cuando estos se consumen a partir de sus fuentes naturales de la dieta, como en el vino, se produce una inhibición en el metabolismo del resveratrol, pues se establece una competencia entre los distintos polifenoles por las enzimas encargadas de dicha metabolización, con lo que se ve aumentada la biodisponibilidad de este compuesto.¹

FIGURA N° 1

ESTRUCTURA CIS Y TRANS DE RESVERATROL¹*Cis-Resveratrol**Trans-Resveratrol*

- **Sinónimos:** trans-Resveratrol, Trans-3,4',5-Trihidroxiestilbeno.
- **Formula Molecular:** C₁₄H₁₂O₃
- **Peso Molecular:** 228,24
- **Datos Físico-Químicos:** Polvo beige o marrón claro. Insoluble en agua, soluble en etanol. Punto de fusión: 253 – 255 °C.

1.1. PROPIEDADES Y USOS:

El resveratrol se encuentra en la naturaleza en forma de isómero cis y trans, siendo la forma más habitual en la piel de la uva el transreveratrol. Se considera que dos copas de vino equivalen a 400 mg de extracto de uva y que para obtener la dosis terapéutica, necesitaríamos tomar 1.000 botellas de vino. En humanos, aunque el trans-resveratrol parece absorberse bien, cuando se toma por vía oral su biodisponibilidad es relativamente baja debido a su

rápido metabolismo y eliminación renal (vida media aproximada de 8 horas) consiguiendo unos niveles muy bajos, tanto intracelularmente como en plasma. Los estudios han demostrado un polimorfismo en la absorción intestinal, así como en la metabolización hepática según las especies utilizadas en los estudios. Los estudios realizados con resveratrol muestran que presenta efectos antioxidantes - antienvjecimiento, antitrombogénicos, antiinflamatorios, antitumorales, antiosteoporóticos y antimicrobianos (bacterias, virus, hongos).

Los efectos beneficiosos que se atribuyen al resveratrol son los siguientes:

1.1.1. Actividad antioxidante

El reconocimiento del resveratrol como agente antioxidante llegó con Zini y colaboradores en 1999, quien sugirió tres mecanismos por los que se ejercería esta acción.^{75, 1}

- Competición con la coenzima Q mitocondrial.
- Inactivando radicales activos del oxígeno formados en la mitocondria.
- Inhibiendo la peroxidación lipídica.

Además, se ha demostrado que el resveratrol es capaz de mantener la concentración intracelular de los antioxidantes endógenos localizados en varios tejidos, como es el caso del glutatión.

1.1.2. Efectos antiinflamatorios

La acción antiinflamatoria del resveratrol se ha propuesto como mecanismo de acción responsable de varios efectos beneficiosos que se le atribuyen, como la acción antitumoral, acciones sobre el sistema nervioso, el hígado o el sistema cardiovascular. Esta regulación de la respuesta inflamatoria se lleva a cabo mediante la inhibición de la síntesis y liberación de mediadores pro-inflamatorios como el TNF- α ,

modificación de la síntesis de eicosanoides. Además, el resveratrol estimula la producción de la adipocitokina antiinflamatoria adiponectina, que también contribuye a los efectos metabólicos beneficiosos de los polifenoles.¹

1.1.3. Cardioprotección

La capacidad del resveratrol para proteger el sistema cardiovascular fue apreciada tras la observación de diferentes estudios epidemiológicos (Paradoja francesa). La primera evidencia científica de este poder cardioprotector llegó con los estudios que mostraban que el resveratrol protegía corazones aislados del daño por isquemia-reperfusión.⁶⁴

Los mecanismos responsables de esta protección son su papel como antioxidante intracelular, agente antiinflamatorio y capacidad para inducir la expresión de eNOS. La protección ejercida por el resveratrol se debe a que este polifenol, por el mecanismo postulado, produce los siguientes.

- Es antihipertensivo.
- Inhibe la peroxidación lipídica.
- Inhibe la endotelina.
- Reduce el daño provocado por la isquemia-reperfusión.
- Disminuye las arritmias ventriculares.
- Induce vaso relajación.
- Reduce la agregación plaquetaria.
- Reduce la hipertrofia cardíaca mediante la activación de la AMPK.⁶⁴

1.1.4. Actividad antitumoral

El resveratrol ha sido descrito por sus efectos tanto quimiopreventivos como antitumorales. Para ejercer dichos efectos, el resveratrol, una vez absorbido, puede actuar mediante diferentes

mecanismos, como pueden ser la inhibición de la activación metabólica de compuestos carcinógenos, la estimulación de la detoxificación de esos compuestos y la prevención de su interacción con el ADN.

Lo hace mediante la inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2 y del complejo citocromo P450 e induciendo la enzima quinona-reductasa. Con la inhibición de las prostaglandinas y de la generación NO, previene la estimulación que estos ejercen sobre el desarrollo del tumor. La causa y el desarrollo del cáncer también incluyen la generación de especies reactivas del oxígeno, y el resveratrol, como potente antioxidante, se opone a este proceso. Los numerosos estudios in vitro, ex vivo e in vivo han demostrado que además de lo mencionado, el resveratrol posee actividad quimioterapéutica. Esta molécula suprime el crecimiento de distintas líneas celulares tumorales, en parte mediante la inhibición de las enzimas DNA-polimerasa y ribonucleótido-reductasa y en parte induciendo la apoptosis.³³

1.1.5. Expectativas y consideraciones sobre las aplicaciones del resveratrol

Las expectativas de futuro en relación a las aplicaciones prácticas del resveratrol son muy grandes. Y el interés por la materia suscita numerosas actividades de investigación. Hay que destacar por ejemplo que recientemente un estudio elaborado por un equipo de investigación de la Universidad de Barcelona publicado en la revista *Analytical Chemistry* (mayo del 2005) ha sido el primero en describir la unión desde polifenoles del fin a las LDLs (Lipoproteínas de baja densidad) humanas in vivo. Todavía se quedan por investigar al detalle cuestiones relativas en la farmacocinética (absorción, concentraciones, vida media, eliminación), al comportamiento bifásico (efectos positivos/negativos de concentraciones bajas/altas), nivel de extrapolación de la experimentación animal al ser humano,

aplicaciones en el campo de la oncología, hepatología, neurología y otros.

Por otra parte, en el sector vitivinícola, en el campo de la enología, hay un gran interés por parte de productores, denominaciones de origen, bodegas, para determinar la concentración de resveratrol de sus vinos a pesar de las dificultades conocidas para dominar todos los factores que intervienen, ciertamente, en este sentido, es importante destacar la influencia que tienen las diferentes etapas de la vinificación sobre el niveles de resveratrol y piceido en vinos. La maceración con las cascarillas aumenta considerablemente sus niveles (dado que el resveratrol se localiza en las cascarillas de la uva), mientras que la utilización de determinados filtros y clarificantes los disminuyen drásticamente.⁶⁹

2. LIPIDOS

Los lípidos son sustancias heterogéneas, insolubles en agua pero solubles en solventes orgánicos (alcohol, cloroformo y otros). Se consumen en forma de aceite, mantecas, grasas, margarinas. Además de estos lípidos, llamados saborizantes, utilizados para mejorar el sabor de los alimentos, también se consumen lípidos constitutivos, que forman parte de numerosos alimentos.

Los lípidos son un componente fundamental de la dieta, aportan la energía necesaria para desarrollar las actividades propias del organismo y las derivadas de la actividad física.

Los lípidos representan la reserva energética del organismo (alrededor de 100.000 kilocalorías para un adulto de peso medio). Son almacenados en forma de tejido graso, cuyo catabolismo puede producir acetona y ácido hidroxibutírico en caso de deficiencia en el metabolismo de los glúcidos (carencia de oxalacetato proveniente de la glucólisis). Además participan en la regulación metabólica (hormonas, vitaminas, prostaglandinas, etc.) y son también importantes componentes de las membranas biológicas (fosfolípidos y esteroides).¹⁸

2.1. FUNCION DE LOS LIPIDOS

Los lípidos son compuestos que desempeñan varias funciones en todos los seres vivos las cuales se pueden dividir en:

2.1.1. Función estructural

Los lípidos son componentes fundamentales de todos los organismos, constituyen en promedio el 10% del peso de todos los seres vivos, son un componente importante de todas las membranas celulares y subcelulares (mitocondrial, nuclear, vacuolar, lisosomal, etc.). El tejido adiposo desempeña importante funciones de relleno, amortiguadoras y de sostén; actúan como aislante térmico y lubricante y morfogenético sexual y como tejido conectivo.¹⁸

2.1.2. Función energética

La función más importante de los lípidos es la energética; se ha calculado que en promedio el 40% de las calorías que utiliza el organismo proviene de los lípidos. Obviamente el tejido adiposo tiene como una de sus funciones más importantes la de actuar como material de reserva energética.¹⁸

2.1.3. Función de transporte

Sirven también como un eficaz vehículo de sustancias liposolubles como vitaminas y hormonas y en esa forma regulan la actividad metabólica. Son además importantes en el transporte de materiales alimenticios como lipoproteínas.¹⁸

2.2. PRINCIPALES LIPIDOS PLASMATICOS

Los principales lípidos del plasma humano son:

- Colesterol.
- Ésteres del colesterol.
- Triglicéridos.

- Fosfolípidos.
- Ácidos grasos no esterificados (AGNE).⁹

2.2.1. Colesterol

El colesterol es un alcohol esteroide no saturado. Es un importante componente estructural de las membranas celulares y un precursor para la biosíntesis de los ácidos biliares y las hormonas esteroideas. Los dos tercios del colesterol en plasma están esterificados con cadenas largas saturadas y ácidos grasos no saturados, y un tercio existe en forma de colesterol no esterificado. En los seres humanos, del 60 al 70% del colesterol es transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL), del 20 al 35%, por lipoproteínas de alta densidad (HDL) y del 5 al 12%, por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).⁹

2.2.2. Triglicéridos (triacilglicerol)

Los triglicéridos son ésteres formados por glicerina y ácidos grasos de cadena larga, y habitualmente están presentes tres ácidos grasos diferentes. Constituyen alrededor de un 25% del peso del tejido adiposo y son la forma principal de almacenamiento de lípidos en el hombre. Los triglicéridos son transportados en el plasma, en su mayor parte en forma de quilomicrones y VLDL, pero están también presentes en cantidades menores en LDL y HDL.⁹

2.2.3. Fosfolípidos

Los fosfolípidos son ésteres de la glicerina que contienen dos grupos grasos acil y un ácido fosfatídico. Los fosfolípidos principales del plasma son la esfingomielina, la lecitina y las cefalinas. Los fosfolípidos constituyen alrededor del 25% de la masa de LDL (lecitina: esfingomielina = 2:1) y alrededor del 30% de la masa de HDL (lecitina: esfingomielina = 5:1).⁹

2.2.4. Ácidos grasos no esterificados (AGNE)

Los AGNE son una fuente muy importante de energía. Cuantitativamente representan una fracción muy pequeña de lípidos totales del plasma. Sin embargo, cada día son transportados en el plasma varios gramos de los AGNE de rápida renovación formando complejos con la albúmina.⁹

2.3. LIPOPROTEINAS PLASMATICAS

Las lipoproteínas son partículas formadas por una fracción proteica denominada apolipoproteínas (Apo) y una fracción lipídica, cuya función es la de solubilizar y transportar lípidos en el plasma.

Los lípidos son transportados en el plasma en forma de complejos macromoleculares denominados lipoproteínas. Estas se clasifican según su movilidad electroforética (alfa, beta o pre beta) o su peso específico alto (HDL), bajo (LDL) o muy bajo (VLDL).¹⁸

2.3.1. Composición de las lipoproteínas

2.3.1.1. Fracción lipídica

Colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos.¹⁸

2.3.1.2. Apolipoproteínas

Las apolipoproteínas (Apo), son los componentes proteicos de las lipoproteínas. La apolipoproteína B es el principal componente proteico de las LDL y las VLDL.¹⁸

2.4. TIPOS DE LIPOPROTEINAS

2.4.1. Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

(High-Density Lipoproteins, α -lipoproteínas). Formadas por fosfolípidos y apolipoproteínas A. Normalmente, las HDL representan

del 20% al 25% del colesterol total y su concentración es inversamente proporcional al riesgo de aterogénesis. Si el colesterol total es bajo, la concentración de HDL suele estar descendida y pierde su significación clínica.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), captura ácidos grasos y colesterol para llevarlos al hígado y éste los metabolice o los reutilice.¹⁸

2.4.2. Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

(Intermediary – Density Lipoproteins). Proviene de la degradación de los triglicéridos (remanentes) en los vasos por la acción de la lipoproteína-lipasa fijada al endotelio vascular y forman la banda beta ancha del lipidograma.¹⁸

2.4.3. Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

(Low-Density Lipoproteins, β -lipoproteínas). Alrededor del 50% del colesterol es transportado en forma de LDL, cuya concentración guarda una correlación lineal con el riesgo de aterogenicidad. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), se encarga de llevar el colesterol a los distintos órganos. La concentración de LDL se puede calcular mediante la fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL} - 1/5 \text{ triglicéridos.}^{18}$$

2.4.4. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

(Very Low-Density Lipoproteins). Están formadas por triglicéridos (75%) y colesterol (25%). Son sintetizadas en el hígado y transportan el colesterol hepático hacia la periferia. Penetran en el interior de las células donde dejan su colesterol después de la degradación.²⁰

2.4.5. Quilomicrones

Partículas lipídicas gruesas, ricas en triglicéridos (exógenos), sin carácter aterogénico. Son sintetizados en el yeyuno y sólo están presentes en el período posprandial. Transportan los lípidos de origen alimentario por los linfáticos y después por la circulación. El aumento de quilomicrones y VLDL confiere al plasma un aspecto lechoso.²⁰

2.5. METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

2.5.1. Digestión de los lípidos

La hidrólisis de los lípidos de la dieta a ácidos grasos, monoglicéridos, colina, etc., tiene lugar, casi exclusivamente, en el duodeno y yeyuno; en esas regiones intestinales existe un pH ligeramente alcalino (por la secreción de bicarbonato pancreático), contiene sales biliares y son el lugar de actuación de las lipasas pancreáticas. En duodeno, las sales biliares emulsionan las grasas, lo que unido a los movimientos peristálticos intestinales, posibilita que las grandes gotas de grasa del quimo alimenticio se dispersen en pequeñas gotas; esto hace que aumente hasta 10.000 veces la superficie de exposición de las grasas a las lipasas que actúan en duodeno y yeyuno. Los lípidos parcialmente digeridos, todavía insolubles en agua, forman micelas estables, compuestas básicamente por ácidos grasos de cadena larga, monoglicéridos y ácidos biliares. Las micelas difunden por la superficie de las células mucosales del intestino y liberan sus materiales constitutivos con el fin de que sean absorbidos. Los productos más polares de la digestión, tales como ácidos grasos de cadena corta, iones fosfato, colina, etc., difunden a través del medio acuoso. En el ser humano, la mayor parte de los triglicéridos se hidrolizan en monoglicéridos (2-acilglicerol) y ácidos grasos, aunque también se forma algo de glicerol libre. Los fosfolípidos son totalmente hidrolizados o quedan como lisofosfolípidos (fosfolípidos

desprovistos del ácido graso del carbono 2 del glicerol). Asimismo, el colesterol se desesterifica.²⁶

2.5.2. Absorción de los lípidos

El conjunto de ácidos grasos, monoglicéridos, iones fosfato, colesterol libre y otros elementos constitutivos de las grasas que se han formado en el proceso de digestión intestinal, se absorben por los enterocitos de la mucosa intestinal. La absorción se realiza por simple difusión, y transcurre, casi en su totalidad, en duodeno y yeyuno. Los ácidos biliares vertidos al intestino desde la vesícula biliar con el fin de emulsionar las grasas del quimo alimenticio, son reabsorbidos principalmente en las regiones más distales del intestino.²⁶

Una vez en el interior de los citoplasmas de los enterocitos, los fosfolípidos y los ésteres del colesterol son resintetizados de nuevo; se unen con pequeñas cantidades de proteínas formando unos conglomerados lipídico-proteico, que reciben el nombre de quilomicrones, y que son vertidos al espacio extracelular, para pasar a continuación al sistema linfático.²⁶

Los quilomicrones son una de las formas en que los lípidos se encuentran en el plasma; todas ellas tienen una estructura común: un núcleo formado por triglicéridos y colesterol, y una porción exterior, en contacto con la fase acuosa del líquido extracelular, formada por fosfolípidos y proteínas. La proporción relativa de lípidos y proteínas en los quilomicrones (y, por tanto, las densidades correspondientes) varía en función del tipo de lipoproteínas presentes en los quilomicrones. Los ácidos grasos libres de cadena corta (con menos de 12 carbonos) pasan de los enterocitos a la circulación portal, y se transportan en sangre unidos a la albúmina: tales ácidos grasos pueden ser utilizados directamente por los tejidos como material energético. La mucosa intestinal, además de producir quilomicrones, también es capaz de sintetizar otros tres tipos de lipoproteínas:

a) Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), compuestas fundamentalmente por triglicéridos (con pequeñas cantidades de colesterol y fosfolípidos), unidos a diferentes tipos de proteínas. Las VLDL sintetizadas en el enterocito contienen menos colesterol que las producidas en hígado; estas últimas son las más abundantes.

b) Lipoproteínas de baja densidad (LDL), provenientes de las VLDL, que se transforman en sangre en LDL al perder triglicéridos y proteínas, con lo que aumentan en densidad.

c) Lipoproteínas de alta densidad (HDL) que presentan una elevada relación proteínas-lípidos y una mayor cantidad de fosfolípidos que de colesterol y triglicéridos.²⁶

2.5.3. Transporte de los lípidos

2.5.3.1. Vía exógena

En la pared intestinal, los triglicéridos y el colesterol alimentarios son incorporados a quilomicrones que atraviesan los linfáticos e ingresan en la circulación. Los quilomicrones contienen apolipoproteínas que, al activar la lipoproteína-lipasa en los capilares, liberan los ácidos grasos y los monoglicéridos incorporados a los quilomicrones. Los ácidos grasos atraviesan las células endoteliales y son almacenados en los adipocitos. Los quilomicrones residuales y el colesterol que contienen son reabsorbidos por el hígado.²⁰

2.5.3.2. Vía endógena

Los triglicéridos y el colesterol sintetizados por el hígado son transportados en la circulación por las VLDL. Las apolipoproteínas que las recubren dirigen a las VLDL hacia los tejidos donde, al activar la lipoproteína-lipasa, liberan los triglicéridos. Las VLDL residuales regresan al hígado y son

transformadas en LDL, que transportan el colesterol hacia los tejidos extra hepáticos (músculos, riñón, corteza suprarrenal). El colesterol no esterificado pasa de los tejidos al plasma y es incorporado a las HDL, que aseguran su regreso al hígado.²⁰

2.5.3.3. Transporte reverso del colesterol

El colesterol procedente de la LDL modificada puede estar depositándose continuamente en determinadas estirpes celulares, incluso en condiciones consideradas como normales.

Por este motivo es necesaria la existencia de algún mecanismo que permita la eliminación del exceso de colesterol celular y concretamente su transporte hacia el hígado que es el único tejido capaz de eliminar netamente al colesterol del organismo. Este sistema de transporte “reverso” de colesterol es el que realiza la familia de lipoproteínas que conocemos con el nombre de HDL.³⁰

TABLA N° 1.
TRANSPORTE DE LIPIDOS ²⁶

TIPO	ORIGEN	DESTINO	LIPIDOS PRINCIPALES	FUNCION
Quilomicrón	Intestino	Células	TG y otros	Transporte de lípidos de la dieta.
VLDL	Hígado	Células	TG y colesterol	Transporte de lípidos endógenos.
LDL	Vasos (resto de VLDL)	Hígado	Colesterol	Transporte colesterol.
HDL	Hígado e intestino	Hígado y células con alto uso de colesterol	Colesterol	Elimina y degrada el colesterol.

2.5.4. Almacenamiento de lípidos

Los quilomicrones y las VLDL se unen a las lipoproteínlipasas de la membrana plasmática de las células de músculo y tejido adiposo, fundamentalmente. De nuevo, los triacilgliceroles se degradan por una lipoproteínlipasa a ácidos grasos y monoacilglicerol para ser incorporados a las células.

El glicerol se transporta al hígado o al riñón. En las células de músculo y tejido adiposo se resintetizan los triacilgliceroles y se almacenan. La composición de la grasa almacenada, es decir su proporción relativa en mono, di o triacilgliceroles y el tipo de ácido graso que contienen, depende del organismo. La transformación de las grasas de la dieta en las grasas características de cada organismo la realiza el hígado.²⁶

2.6. COMPONENTES DEL PERFIL LIPIDICO

Los lípidos provenientes de la dieta, sintetizados por el hígado o liberados por el tejido adiposo, deben ser trasladados hasta los tejidos que necesiten emplearlos, como los lípidos son insolubles en agua, el problema de cómo transportarlos se resuelve asociándolos con apolipoproteínas para constituir lipoproteínas. Existen 5 clases de lipoproteínas:

- quilomicrones
- VLDL
- IDL
- LDL
- HDL

Que junto al colesterol y triglicéridos forman el llamado perfil lipídico.¹⁸

TABLA N° 2.
PERFIL LIPIDICO¹⁸

TIPO DE LIPIDO	NIVEL SERICO (mg/dL)
Colesterol Total	Deseable <200
	Límite alto 200-239
	Alto >240
Colesterol LDL	Óptimo < 100
	Límite bajo 100-129
	Límite alto 130-159
	Alto 160-189
	Muy alto >190
Colesterol HDL	Bajo <40
	Alto >60
Triglicéridos	Normal <150
	Levemente elevados 150-199
	Elevados 200-499
	Muy elevados >500

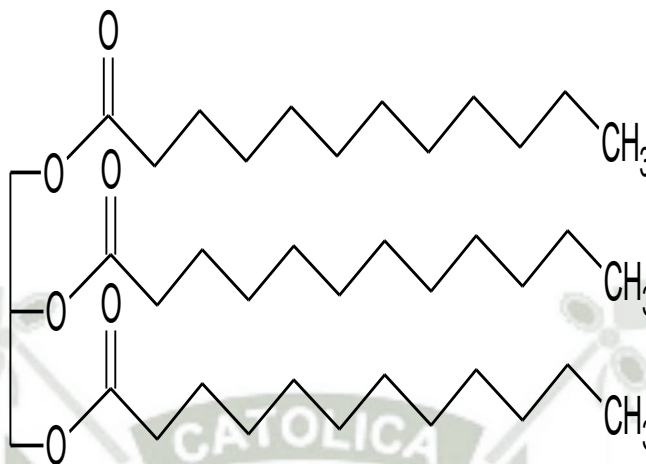
2.7. COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS

Los dos tipos más importantes de lípidos circulantes en la sangre son los triglicéridos y el colesterol. Su origen proviene de la alimentación y de la síntesis por parte del hígado. Ambos tipos cumplen diferentes misiones fisiológicas en el organismo, especialmente de tipo estructural y energético, pero cuando su producción es excesiva o su metabolismo deficiente la consiguiente acumulación puede constituir un importante factor de riesgo para el desarrollo de hiperlipidemia.¹⁸

2.7.1. Triglicéridos (triacilglicerol)

Los triglicéridos son el resultado de la esterificación de los tres grupos alcohólicos del glicerol con sendas moléculas de ácido grasos. Suponen una importante fuente de energía, en especial en los periodos de ayuno.⁵⁶

FIGURA N° 2.

MOLECULA DE TRIGLICERIDO⁵⁶

a) Exógenos: son los que le suministramos al organismo al ingerir grasas saturadas, son vehiculizados por los quilomicrones.

b) Endógenos: son los que fabrica el hígado en su proceso fisiológico al degradar los triglicéridos exógenos, son vehiculizados fundamentalmente por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son sobre todo de origen hepático.

Son materia prima para fabricar por hidrólisis, la lipoproteína LDL, que es la fisiológica, la que lleva el colesterol a las células y al mismo tiempo ser nociva para el organismo por depositarse en las paredes arteriales, estrechar su luz, producir placas ateromatosas y contribuir a la arterioesclerosis, proceso normal del envejecimiento de nuestro organismo, pero que podemos acelerar suministrándole más materia prima para fabricar las placas, es decir, mayor ingestión de triglicéridos.

Toda lipoproteína tiene triglicéridos, pero éstos son más abundantes en los quilomicrones y en la fracción VLDL, que representa aproximadamente la quinta parte de los triglicéridos totales.²⁸

2.7.1.1. Funciones de los triglicéridos

Los triglicéridos son las principales sustancias energéticas del organismo.¹⁸

2.7.1.2. Metabolismo de los triglicéridos

Los triglicéridos circulantes tienen un doble origen, alimentario y endógeno. Los triglicéridos de origen alimentario son por alimentos grasos ingeridos y los triglicéridos de origen endógeno son por la síntesis del hígado a partir de otros nutrientes (hidratos de carbono), el exceso de calorías que consumimos y no son utilizadas se depositan en triglicéridos, en nuestros músculos y tejido adiposo (como fuente de energía) y son gradualmente liberados de acuerdo con las necesidades de energía de nuestro organismo.

La digestión de los triglicéridos con ayuda de las lipasas pancreáticas y ácidos biliares se realiza en el duodeno e íleo proximal, en donde son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos, de cadena corta y larga.

Los ácidos grasos de cadena corta (menor a 12 átomos de carbono) circulan en la sangre unidos a la albúmina, o sea independientemente de las lipoproteínas, estos en las mitocondrias de las células son transformados a Acetil- CoA, por un proceso llamado β -oxidación.

Los ácidos grasos de cadena larga son esterificados rápidamente y convertidos en triglicéridos y se los transportan dentro de las lipoproteínas en el núcleo o corre junto al

colesterol. Las grasas como los triglicéridos no pueden circular libremente por la sangre, puesto que el componente fundamental de ésta es el agua.

La circulación sanguínea transporta a los triglicéridos con ayuda de los quilomicrones (son lipoproteínas que están presentes por poco tiempo después de una comida y 16 desaparecen en dos horas en las personas normales) a todo el organismo y deja a los ácidos grasos en varios tejidos especialmente el adiposo y los músculos, el hígado absorbe a los restantes que desaparecen en la sangre en dos o tres horas, los triglicéridos sobrantes son resintetizados en el hígado y salen a la sangre con las lipoproteínas.²⁶

2.7.1.3. Biosíntesis de los triglicéridos

En la síntesis de triglicéridos influye directamente el flujo al hígado de ácidos grasos no esterificados provenientes del tejido adiposo.

La síntesis se produce en la mitocondria. El glicerol, previamente activado por el fosfato, se esterifica con tres radicales de AGL (ácidos grasos libres) que han sido activados por unión con la CoA.

La síntesis de triglicéridos difiere según los tejidos:

- En hígado: El glicerofosfato se origina a partir del glicerol, puesto que este órgano es rico en glicerina.
- En tejido adiposo: El glicerofosfato y el acetyl CoA proceden del catabolismo glucémico. La insulina favorece este proceso, aumentando la síntesis de triglicéridos que, a su vez, está condicionada por la ingesta de alimento.
- El tejido adiposo libera ácidos grasos en cantidad variables según las circunstancias.

- En la célula intestinal: La mayoría de los triglicéridos se originan por la reesterificación de los monoglicéridos que se absorben desde la luz intestinal.¹⁰

2.7.1.4 Valores de referencia.

TABLA N° 3.

VALORES DE REFERENCIA DE LOS TRIGLICERIDOS¹⁸

Normal	< de 150 mg/dL
Límite alto	150 a 199 mg/dL
Alto	200 a 499 mg/dL
Muy Alto	> 500 mg/dL

Para adultos sanos la concentración de Triglicéridos en el plasma es < 150 mg/dL.¹⁸

2.7.2. Hipertrigliceridemia

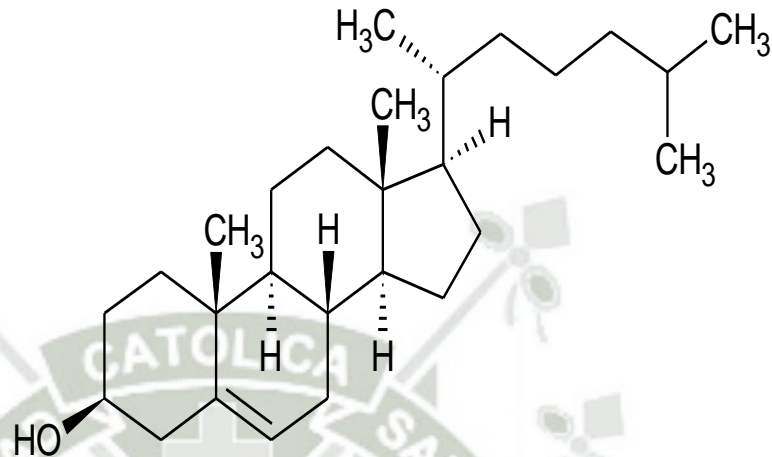
Pacientes Hipertrigliceridémicos son aquellos pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 200 mg/dL y concentraciones normales de colesterol (inferiores a 200 mg/dL).¹⁹

2.7.3. Colesterol

El colesterol se incluye dentro de una serie de sustancias, de gran importancia para el organismo, denominadas “Esteroides”. Los esteroides se caracterizan por presentar en su molécula un hidrocarburo cíclico denominado, ciclo-pentano-perhidrofenantreno o esterano. El colesterol presenta una cadena de 8 átomos de carbono en el Carbono 17.⁴²

FIGURA N° 3.

MOLECULA DE COLESTEROL ⁴²



El colesterol es un elemento indispensable en la producción de esteroides, síntesis de hormonas femeninas (estrógenos) principal componente de la bilis, catalizador activo de intercambios celulares, interviene activamente en la síntesis de los andrógenos e indispensable en la formación de membranas celulares. Está integrado por 3 lipoproteínas denominadas según la densidad. VLDL (13%) constituidas en un 52% por triglicéridos. Son materia prima para fabricar la fisiológica LDL (70%) Por su baja densidad se deposita muy fácilmente en las capas intimas arteriales y son las que forman la aterosclerosis. La HDL (17%) Conviene tenerla lo más elevada posible porque es la que interviene para remover la LDL de las arterias.²⁸

VLDL + LDL + HDL = COLESTEROL

13% 70% 17 %

2.7.3.1. Fuentes de colesterol

TABLA N° 4.

VALOR DE COLESTEROL EN LOS ALIMENTOS⁴²

ALIMENTO	mg/100g	ALIMENTO	mg/100g
Yema de huevo	1.480	Mantequilla	250
Clara de huevo	0	Margarina vegetal	0
Huevo entero	504	Trucha	57
Hígado de ternera	300	Salmón	57
Hígado de cerdo	300	Bacalao	44
Riñones	375	Sardinas	80
Sesos	2.200	Atún fresco	80
Carne de cerdo	100	Queso Camembert	140
Carne de cordero	70	Ostras	200
Carne de pollo	80	Langosta	200
Carne de ternera	90	Mejillones	150
Carne de res	70	Fruta fresca	0
Carne de conejo	50	Verduras	0
Carne de pavo	90	Arroz hervido	0
Manteca de cerdo	106	Papas	0
Jamón serrano	125	Aceite de maíz	0
Jamón York	70	Aceite de girasol	0
Leche entera	14	Legumbres	0
Leche descremada	0	Frutos secos	0

Por lo general, el colesterol proviene de dos fuentes: exógena (dieta) y endógena (sintetizada dentro del organismo). El colesterol de la dieta es una fuente sustancial de colesterol total; puede contribuir hasta en un 20% a 40% del colesterol

total del organismo. El intestino delgado es el sitio de captación de colesterol de la dieta. La síntesis endógena representa el 60% a 80% restante del colesterol.¹¹

2.7.3.2. Funciones del colesterol

Las tres principales funciones del colesterol son:

1. Sirve de elemento constitutivo de las membranas (paredes celulares, órganos en las células), sin las cuales un conjunto configurado como es el cuerpo humano no podría existir ni funcionar.
2. Es la sustancia de partida para distintas hormonas vitales de la corteza de las cápsulas suprarrenales, para las hormonas de las glándulas sexuales y las vitaminas (grupo de la vitamina D).
3. Es el elemento constitutivo del ácido biliar, sin el cual no podría tener lugar la digestión y absorción de las grasas nutritivas en el intestino delgado.²²

2.7.3.3. Absorción de colesterol

La absorción de colesterol se lleva a cabo en el intestino delgado. El colesterol disponible para su absorción proviene de tres fuentes:

1. Colesterol de la bilis (colesterol biliar), en un 50%
2. Colesterol de la dieta (exógeno), en un 31%
3. Colesterol de las células epiteliales descamadas de la pared intestinal durante el recambio celular normal, en un 19% del total de colesterol disponible para absorción, 50% se absorbe a través de la pared intestinal y 50% se excreta en las heces.

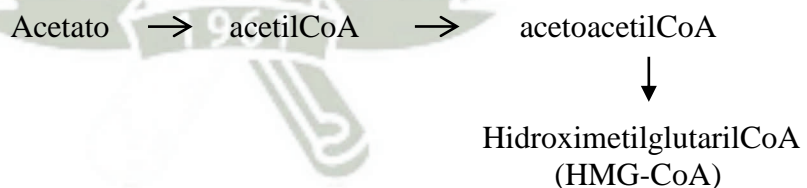
El mecanismo mediante el cual el colesterol es absorbido del intestino es complejo y sólo se comprende parcialmente. Los estudios sugieren que el colesterol es emulsionado por las sales biliares, empacado en micelas y transferido al borde en cepillo del intestino delgado. Luego ingresa a los enterocitos (células en la mucosa intestinal).

Una vez dentro de las células, el colesterol es esterificado (unido a un ácido graso) mediante la acción de la enzima llamada Acil-Coenzima A: Colesterol Aciltransferasa (ACAT) y agrupado en quilomicrones. Estos quilomicrones se secretan en la linfa y posteriormente entran en la sangre. Al inhibir la absorción de colesterol a través de la pared intestinal, es decir, al aumentar la cantidad de colesterol excretado, se reducirá la cantidad de colesterol que entra en la sangre dentro de estos quilomicrones.¹¹

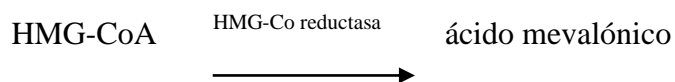
2.7.3.4. Biosíntesis del colesterol

En el adulto el colesterol plasmático procede de dos fuentes:

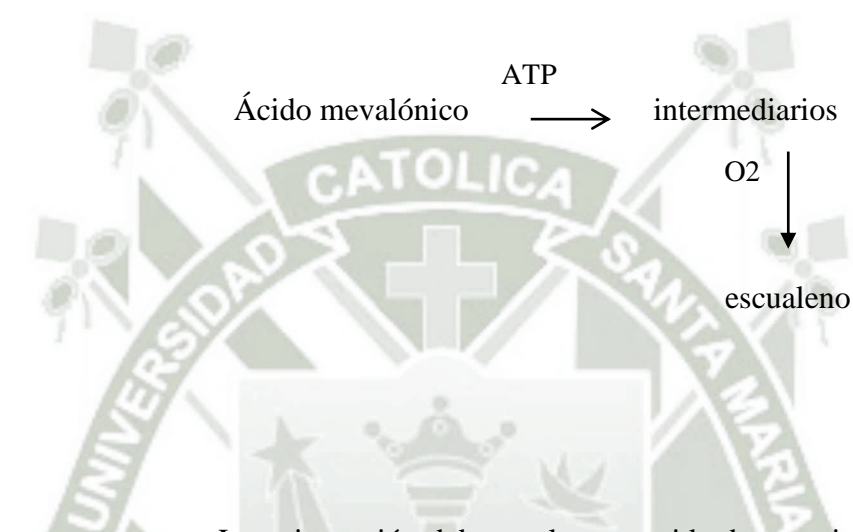
- a) Exógena → grasas de la dieta.
- b) Endógena → o biosintética a partir del acetato.



El paso siguiente es la formación del ácido mevalónico, proceso que está regulado por una enzima, la HMG-CoA reductasa, que cataliza dicho paso y controla la velocidad de biosíntesis del colesterol.⁴²



El ácido mevalónico formado se fosforila tres veces con ATP, produciéndose una serie de intermediarios que al final dan lugar a la formación de un compuesto de 30 átomos de carbono, el escualeno.⁴²



La oxigenación del escualeno seguida de una ciclación da lugar al lanosterol (primer esteroide de este proceso) y posteriormente la separación de tres grupos metilo da lugar a la formación de un compuesto de 27 átomos de carbono que es el colesterol.⁴²

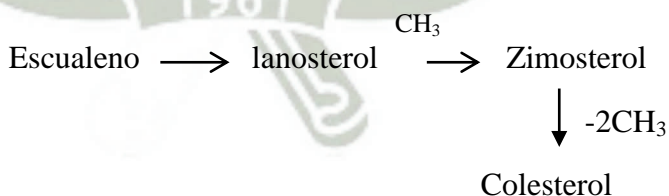
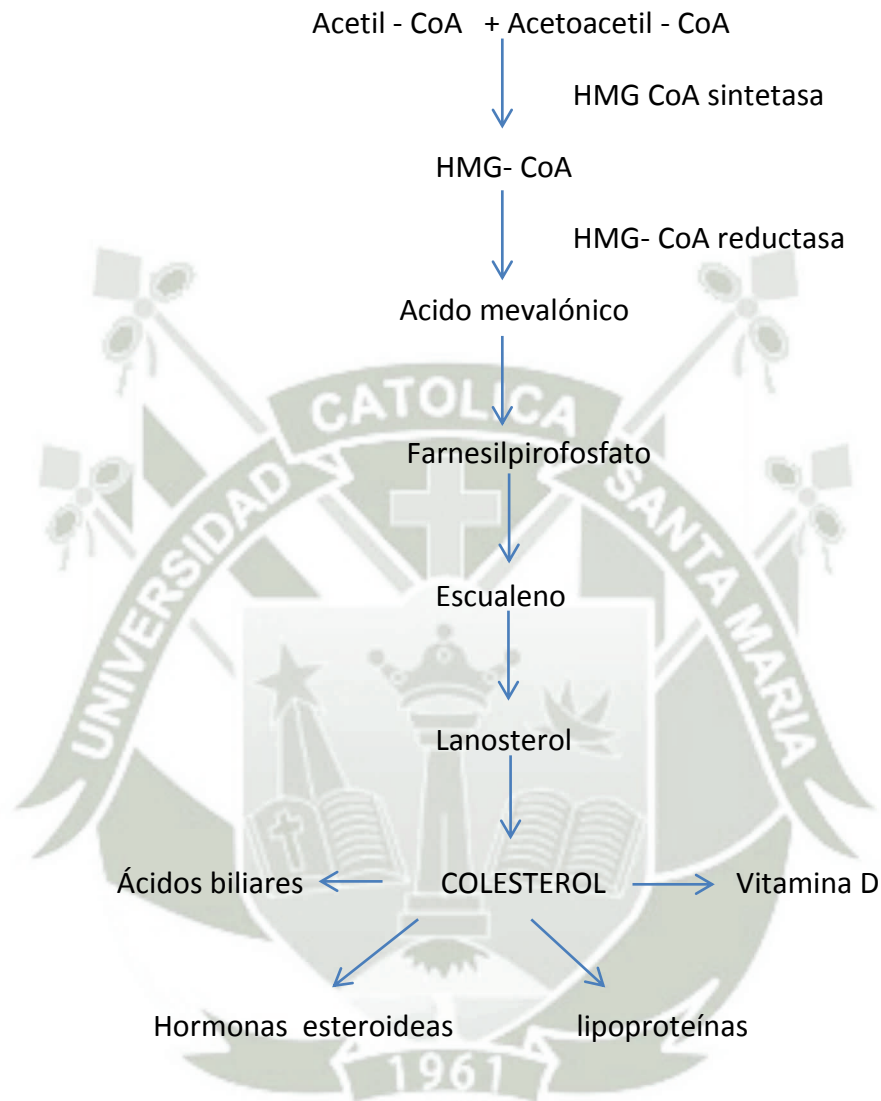


FIGURA N°4
BIOSINTESIS ENDOGENA DEL COLESTEROL⁴²



Aproximadamente el 80% del colesterol endógeno se sintetiza en el hígado mediante la síntesis de novo a partir de acetil-coenzima A. La velocidad de esta síntesis la determina la enzima Hidroximetilglutaril-Coenzima A reductasa (HMG-CoA-reductasa) formando Ácido mevalónico a partir de Hidroximetilglutaril-CoA.⁴²

2.7.3.5. Transporte del colesterol

Las grasas como el colesterol no pueden circular libremente por la sangre, puesto que el componente fundamental de ésta es el agua. La sangre utiliza lipoproteínas para transportar el colesterol a las células. Dos de las lipoproteínas más importantes son la lipoproteína de baja densidad (LDL) y la lipoproteína de alta densidad (HDL).²⁶

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportan el colesterol a los distintos órganos del cuerpo. Cuando el colesterol se asocia a una lipoproteína de baja densidad (LDL) se le denomina *LDL*-colesterol (colesterol malo). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) Captura ácidos grasos y colesterol para llevarlos al hígado y éste los metabolice o los reutilice.

Cuando el colesterol se asocia a una lipoproteína de alta densidad (HDL) se le denomina *HDL*-colesterol (colesterol bueno).²⁶ El colesterol total en sangre es la suma del colesterol transportado en las partículas de LDL, HDL y otras lipoproteínas.²⁶

2.7.3.6. Regulación del colesterol

Una alta ingesta de colesterol en los alimentos conduce a una disminución neta de la producción endógena y viceversa. Entre los reguladores, destacan los genes del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la hidroximetilglutarilCoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa), la enzima limitante en la vía biosintética del colesterol. Además existe una regulación hormonal, el glucagón disminuye velocidad de síntesis de colesterol y la insulina aumenta la velocidad de síntesis del colesterol.⁵⁶

2.7.3.7. Excreción del colesterol

La excreción de colesterol que puede valorarse en las heces tiene una triple procedencia:

- No absorbido procedente de la dieta.
- Excretado en forma de coprosterol.
- De origen biliar (hepático) y no reabsorbido mediante el ciclo enterohepático.

La excreción de colesterol por vía biliar es la más importante y representa el 90% del total excretado.⁵⁶

2.7.3.8. Ingesta recomendada de colesterol

La ingesta recomendada diaria de colesterol para una persona adulta sana es un máximo de 300 mg de colesterol al día.³⁹

2.7.3.9. Valores de referencia

TABLA N° 5.

VALORES DE REFERENCIA DEL COLESTEROL TOTAL³⁹

Nivel deseable	< 200 mg/dL
Límite alto	200 - 239 mg/dL
Alto	> 240 mg/dL

Para adultos sanos se aconseja una concentración de colesterol plasmático < 200 mg/dL.³⁹

2.7.4. Hipercolesterolemia

Pacientes hipercolesterolémicos son aquellos pacientes con concentraciones de colesterol total superior a 200 mg/dL y concentraciones normales de triglicéridos (< de 150 mg/dL).¹⁹

2.7.5. Hiperlipidemias

2.7.5.1. Sinonimia

Hiperlipoproteinemias, dislipidemias, dislipoproteinemias.¹⁹

2.7.5.2. Definición

Enfermedades congénitas o adquiridas caracterizadas por aumento de los lípidos y de las lipoproteínas del plasma.²⁰

En principio, se considera como hiperlipemia cualquier situación caracterizada por una concentración de colesterol superior a 200 mg/dL o de triglicéridos superior a 200 mg/dL. A partir de aquí, se hace necesario establecer algún tipo de clasificación.¹⁹

2.7.5.3. Síntomas de la hiperlipidemia

Generalmente ninguno y es por ello que se deben hacer estudios en personas aparentemente sanas. A veces la primera manifestación es un infarto cardiaco, cerebral, aterosclerosis o alguna otra consecuencia de los niveles altos de colesterol.

2.7.5.4. Clasificación de las hiperlipidemias

La divide a las hiperlipidemias en seis grupos según los patrones de aumento de lípidos y de lipoproteínas: I, IIa, IIb, III, IV y V.²⁶

TABLA N° 6.
CLASIFICACION DE FREDRICKSON DE LAS
HIPERLIPIDEMIAS ESENCIALES. ²⁶

TIPO	LIPOPROTEINA AUMENTADA	LÍPIDOS AUMENTADOS
I (rara)	Quilomicrones	Triglicéridos
IIa	LDL	Colesterol
IIb	LDL Y VLDL	Colesterol y triglicéridos
III (rara)	VLDL y residuos de quilomicrones	Triglicéridos y colesterol
IV	VLDL	Triglicéridos
V (rara)	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol

2.7.5.5. Detección de la hiperlipidemia

Existen muchos tipos de lípidos las más conocidas son el colesterol y los triglicéridos que viajan unidas a diferentes proteínas. Los estudios de sangre para detectar hiperlipidemia incluyen la detección de los niveles de estas grasas y las proteínas a las que se unen. El estudio debe hacerse en sangre de preferencia con un ayuno de 12 horas.²⁶

2.8. ANALIZADORES DE SOBREMESA, PORTATILES Y DOMESTICOS

Desde mediados de los años ochenta, se han introducido pequeños instrumentos de sobremesa, portátiles y relativamente baratos, con los cuales pueden medirse un cierto número de analitos, incluyendo el colesterol, triglicéridos y HDL-colesterol. Estos analizadores fueron originalmente diseñados para su uso en ambientes distintos al laboratorio, tales como la consulta del médico. También se han utilizado ampliamente en los programas

de exámenes colectivos de colesterol llevados a cabo en lugares como centros comerciales, farmacias, congresos médicos y otras localizaciones no tradicionales. Más recientemente, se han desarrollado dispositivos de automedición desechables con barras de colores de fácil lectura para ser usados directamente por los consumidores. Generalmente, estos instrumentos son analizadores de “química seca”. Utilizan tiras o portaobjetos impregnados de reactivo, a los cuales se aplican de 10 μ L a 30 μ L de la muestra. Esta difunde por la zona impregnada de reactivo, disolviendo los reactivos y permitiendo que se realicen las reacciones enzimáticas. Las condiciones de la reacción son controladas por el analizador. Al terminar el período de incubación, una fuente de luz ilumina la tira y se mide la Reflectancia de la mezcla de reacción. Las 28 lecturas son convertidas en unidades de concentración y se exponen en una pantalla digital o en una cinta de papel.³⁵

3. FARMACOS HIPOLIPEMIANTES

Los fármacos hipolipemiantes o normolipemiantes disminuyen la concentración sanguínea de colesterol total, de colesterol LDL y/o de triglicéridos; algunos pueden aumentar la concentración sanguínea de colesterol HDL.¹⁸

3.1. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS HIPOLIPEMIANTE

1. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

- Atorvastatina
- Fluvastatina
- Lovastatina
- Pravastatina
- Simvastatina

2. Fibratos

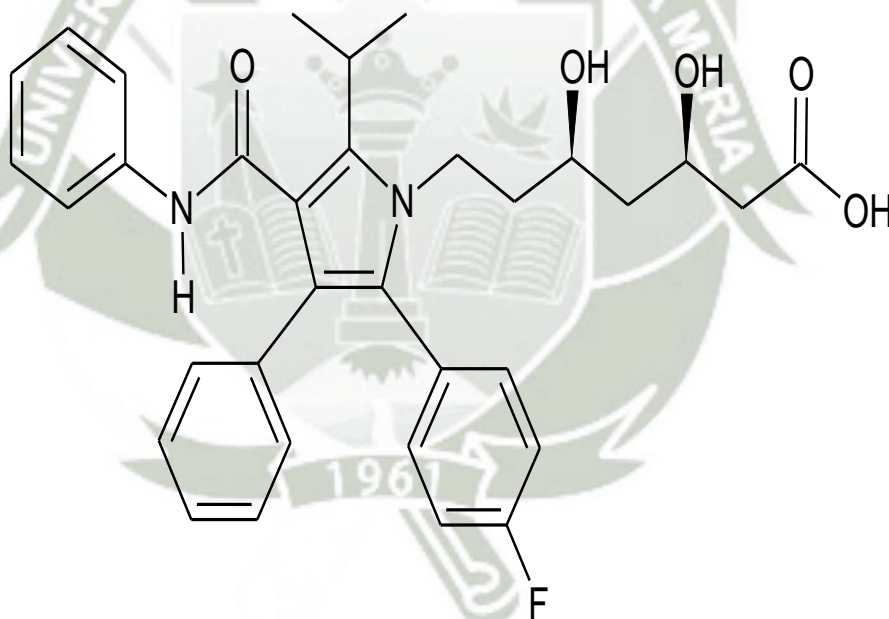
- Bezafibrato
- Binifibrato

- Fenofibrato
- Gemfibrozilo
- 3. Moléculas fijadoras de ácidos biliares
 - Colestiramina
 - Colestipol
- 4. Ácido nicotínico y compuestos relacionados
 - Piricarbato
- 5. Probuco^l.⁴⁶

3.2. ATORVASTATINA

FIGURA N° 5

ESTRUCTURA QUIMICA DE LA ATORVASTATINA⁴⁶



Nombre (IUPAC) sistemático: (3"R",5"R")-7-[2-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-propan-2-yl]pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid.

Fórmula: C₃₃H₃₅N₂FO₅

Peso molecular: 558,64 g/mol. 42

3.2.1. Descripción

Agente que reduce los lípidos séricos. Reductor del colesterol y los triglicéridos. Inhibidor de la HMG CoA reductasa (Hidroxi-Metil-Glutaril-Coenzima A).

3.2.3. Categoría farmacéutica

Estatina

3.2.3. Indicaciones

Hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Atorvastatina está indicada como adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total, LDL, apolipoproteína B, y triglicéridos, cuando la dieta y otras medidas no farmacológicas son insuficientes.⁶⁸

3.2.4. Mecanismo de acción

Más de las tres cuartas partes del depósito total de colesterol es origen endógeno y de él, dos tercios se producen en el hígado a partir del mevalonato. En esta vía metabólica, la reacción determinante está catalizada por la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

Por analogía estructural con el sustrato de esta reacción, las estatinas, son eficaces inhibidores competitivos y reversibles de dicha enzima. En consecuencia, estos fármacos reducen la biosíntesis intracelular hepática de colesterol y disminuyen su depósito celular.

Puesto que la cantidad intracelular de colesterol guarda una relación inversa con la velocidad de síntesis de receptores celulares para las LDL, cuando se reduce la concentración intracelular de colesterol,

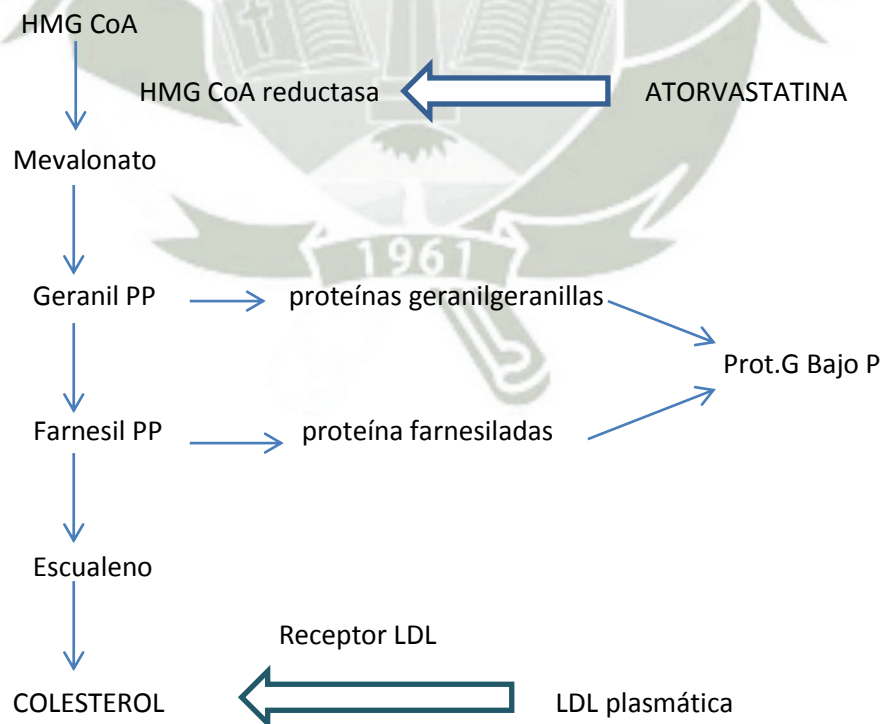
provoca la estimulación de la síntesis de 47 receptores de LDL y su expresión en la superficie de los hepatocitos.

Estos receptores cumplen la función de captar no sólo a las LDL, sino también a sus precursores, VLDL y sus remanentes VLDL cuya hidrólisis producen LDL. Cuantas más VLDL y remanentes sean captados, menor número de LDL se formará; por tanto, el aumento de receptores LDL inducido por las estatinas, va a conseguir por un mecanismo indirecto, el aumento del catabolismo de las VLDL y sus remanentes, reduciendo el número de moléculas que se convertirán en LDL.

Esta acción sobre las VLDL, explica por qué las estatinas también son capaces de reducir, aunque de una manera más inconstante y en menor grado, las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.

FIGURA N° 6

MECANISMO DE ACCION DE LAS ESTATINAS⁴⁶



La atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la Hidroxi-Metil-Glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima responsable de la conversión de la HMG-CoA a Mevalonato, el precursor de los esteroides incluyendo el colesterol.⁴⁶

3.2.5. Farmacocinética

3.2.5.1. Absorción

La atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Los comprimidos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95 al 99% comparados con la de las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%.

La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso.⁴⁶

3.2.5.2. Distribución

El volumen medio de distribución de la atorvastatina es de aproximadamente 381 L. La atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en un 98% o más.⁴⁶

3.2.5.3. Metabolismo

La atorvastatina es metabolizada en el hígado por el citocromo P-450 3A4 a sus derivados orto y para hidroxilados y a distintos productos de la betaoxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y para

hidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.⁴⁶

3.2.5.4. Excreción

La atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el fármaco no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. La semivida de eliminación plasmática de la atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas.

La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos.⁴⁶

3.2.5.5. Farmacodinámica

Investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbimortalidad cardiovascular está directamente relacionada con el nivel plasmático de colesterol total y de LDL, e inversamente relacionada con el nivel de HDL. Los efectos benéficos hipolipemiantes de atorvastatina son, entre otros:

- Disminuye el nivel plasmático de colesterol total.
- Disminuye el nivel plasmático de LDL.
- Disminuye el nivel plasmático de VLDL.
- Disminuye el nivel plasmático de triglicéridos.
- Produce aumentos variables en las cifras de HDL.⁴⁶

3.2.5.6. Posología

La dosis inicial es de 10 mg/día, cambios en la dosificación será según criterio médico. Puede ser administrado a cualquier hora del día, en presencia o no de alimentos.⁴⁶

3.2.5.7. Contraindicaciones

En pacientes con demostrada hipersensibilidad a la atorvastatina u otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas que sobrepasen en 3 veces los límites normales, mujeres en embarazo o lactancia. No debe ser administrada a mujeres en edad fértil quienes no se sometan a llevar un adecuado método anticonceptivo. ⁴⁶

3.2.5.8. Reacciones secundarias y adversas

Pueden presentarse ocasionalmente, cefalea, erupción exantemática, alteraciones digestivas, mialgias, visión borrosa. ⁴⁶

4. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO DE LA DISLIPIDEMIA

La organización Mundial de la Salud, recomiendan que los cambios en la dieta alimentaria son el primer paso para tratar la dislipidemia. otra alternativa en el tratamiento no farmacológico está constituido por la fitoterapia, que en los últimos años está recobrando su auge y viene empleando con éxito vegetales con actividad hipolipemiente como es el caso de la linaza, alfalfa, alcachofa ,ajo, etc. entre otras . La alta ingesta de lípidos saturados, colesterol y calorías en exceso está relacionada con hipercolesterolemia. Las recomendaciones actuales se basan principalmente en estudios poblacionales. Las personas que sufren de hipercolesterolemia familiar e hiperlipidemia familiar combinada, deben iniciar un tratamiento dietario y farmacológico conjuntamente.

Estrógenos: Disminuyen las LDL (10%) y aumentan las HDL (15%).

Fibra de la dieta: Avena, frutas, verduras que disminuyen el colesterol en 5–10%

Ácidos omega 3: disminuyen los triglicéridos en un 30 % .²²

CAPITULO II

MATERIAL Y METODOS

1. LUGAR DE ESTUDIO

El presente trabajo se realizó en laboratorios de análisis clínicos y bioterio de la Universidad Católica de Santa María, ubicado en la ciudad de Arequipa, Departamento de Arequipa- Perú. Durante los meses de MARZO 2014 a AGOSTO 2014.

2. TIPO DE ESTUDIO

De acuerdo al problema planteado se encuentra enmarcado en el de las ciencias farmacéuticas, específicamente corresponde a las áreas de farmacología y análisis clínicos.

3. MATERIAL

3.1. MATERIAL DE ESTUDIO

Resveratrol (Longenatur ®) en la presentación de cápsulas blandas de 100 mg, producto de laboratorios SHERFARMA.

3.2. MATERIAL BIOLÓGICO

Ratas (*Rattus norvegicus*).

3.3. MATERIAL DE LABORATORIO

- Pipetas
- Baguetas
- Espátula
- Micropipetas
- Pipeta volumétrica

- Probeta de vidrio 10, 50 mL (PYREX)
- Tubos de ensayo (PYREX)
- Vaso de precipitado (PYREX)
- Mortero (FORTUNA)
- Fiola 50ml (PYREX)
- Capilares con heparina
- Gradilla
- Tubo depentor

3.4. EQUIPOS

- Centrifuga
- Balanza analítica digital (OHAUS PIONEER TM.)
- Balanza (OHAUS)
- Baño maría (MEMMERT)
- Estufa eléctrica(THERMOLYNE)
- Refrigeradora(PHILIPS)
- Espectrofotómetro (MICROLAB 200-MERK)

3.5. REACTIVOS

- Alcohol de 96° (PA. DELTA QUIMICA)
- Goma tragacanto (MERK)
- Colesterol grado USP / nf 95% (MERK)
- Kid de colesterol total (VALTEK DIAGNOSTIC)
- Kid de triglicéridos (VALTEK DIAGNOSTIC)
- Dimetilsulfóxido 2% (MERK)

3.6. FARMACOS

- Atorvastatina 10 mg (Lab. Farindustria® genéricos).

3.7. MATERIAL ANEXO

- Agujas descartables de tuberculina n° 25 ,18
- Algodón hidrófilo
- Bandejas plásticas
- Cronometro digital

- Guantes quirúrgicos n° 7
- Jeringas descartables
- Malla metálica
- Marcador de vidrio
- Mascarilla descartable
- Sonda oro-gástrica
- Tijera metálica
- Mago de bisturí, hoja de bisturí
- Papel toalla

4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

4.1. Acondicionamiento y aclimatación de los animales de estudio

Los animales fueron sometidos a las condiciones de trabajo y laboratorio: todos los grupos de experimentación recibieron diariamente 30 g de alimento concentrado para mantenimiento TOMASINO ® y agua *ad libitum*. Los animales fueron distribuidos en jaulas de 6 ratas cada una y sometidos a periodos de luz y oscuridad de 12 horas respectivamente, a temperatura de 18°C y humedad relativa de 60 % (ver anexo 01).

4.2. Sistema de identificación

Las ratas fueron marcadas sobre determinadas áreas del cuerpo (cabeza, pata, lomo) posteriormente se procedió al pesado de los animales.

4.3. Evaluación de la actividad hipolipemiante

4.3.1. Inducción experimental de la hiperlipemia

La inducción de hiperlipidemia (colesterol total y triglicéridos) se realizó mediante el método descrito por Ruiz – Rosso y Col 2003. La administración de Colesterol químicamente puro se realizó 24 horas después de la toma de muestra basal a todos los grupos. Se administró

por vía oro gástrica a cada rata en dosis de 62,5 mg/kg. Suspendido en goma tragacanto al 2% diluida en agua destilada.

El colesterol se suministró diariamente por las mañanas y a una hora establecida, durante 6 semanas de manera continua excepto los días domingo. Para lo cual se determinó previamente el peso del animal.

4.3.1.1. Selección de animales

Se realizó en forma aleatoria teniendo en cuenta el aspecto físico, el buen estado de salud y asegurándose que los animales no hubieran sido sometido a experimentos previos, además se mantuvieron en periodo de cuarentena de una semana para su adaptación, teniendo que cumplir con los requisitos básicos para el estudio: ratas albinas machos, jóvenes – adultos de la cepa *Rattus norvegicus*, con pesos entre 200 g a 300 g y una edad de aproximadamente 90 días.

4.3.1.2. Identificación y registro de peso

Una vez seleccionados los animales posteriormente se asignó a cada animal una marca para su identificación (frente, lomo, pata posterior derecha y pata posterior izquierda).

El peso corporal se registró cada semana durante el estudio.

4.3.1.3. Formación de grupos de trabajo

Los animales de experimentación empleados, fueron distribuidos en 5 grupos de trabajo (ver anexo 01)

- Grupo control positivo
- Grupo control negativo
- Grupo experimental 1
- Grupo experimental 2
- Grupo patrón

4.3.1.4. Preparación del colesterol para administración VO

Diariamente durante 5 semanas se preparó una suspensión patrón de colesterol, con la finalidad de que se extraigan aproximadamente 2 mL de la solución que contengan 62.5 mg/kg calculado para cada rata. Para mejorar la disolución se añadió goma tragacanto al 2% y se colocó en baño maría para una mejor disolución tanto del colesterol como de la goma tragacanto (ver anexo 03).

4.3.2. Preparación de dosis de atorvastatina

Se trituraron los comprimidos de atorvastatina con la ayuda de un mortero de porcelana y se preparó una suspensión patrón de atorvastatina, con la finalidad de que se extraigan aproximadamente 2ml de la suspensión que contengan 10 mg/kg de atorvastatina calculado para cada rata, para su disolución se empleó agua destilada. (Ver anexo 04).

4.3.3. Tratamiento de grupos experimentales

Se preparó una suspensión estándar de resveratrol, para lo cual se extrajo el contenido de la capsula de resveratrol de 100 mg. Y se diluyó con dimetilsulfóxido csp. 20 mL, para mejorar su disolución, de las cuales se administraron 2 mL aproximadamente de la solución a cada rata dependiendo de la dosis de cada grupo de experimentación.

4.3.5. Determinación de perfil lipídico

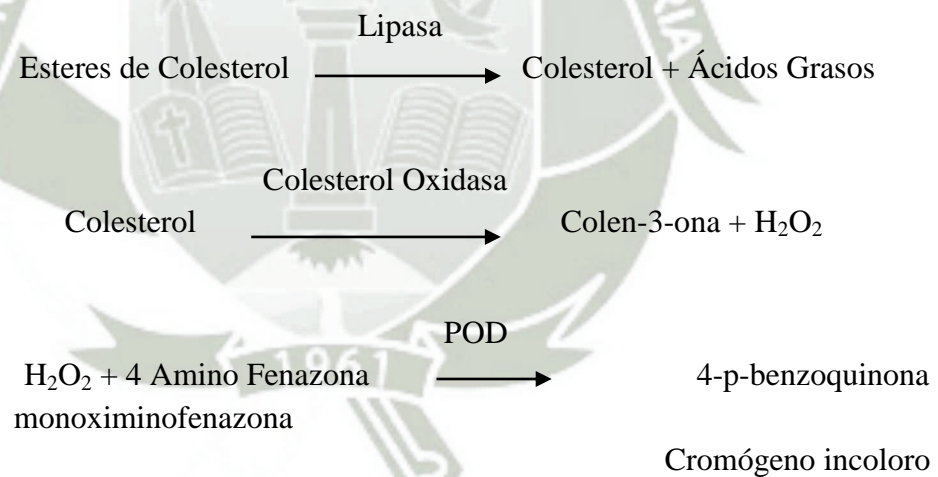
- colesterol total
- colesterol LDL
- colesterol HDL
- triglicéridos

Se realizó por los siguientes métodos:

4.3.5.1. Método para la determinación enzimática de colesterol

Total

Fundamento: El colesterol se determinó empleando un reactivo líquido para la determinación fotométrica de Colesterol total en suero o plasma. (Colesterol total – LS VALTEK LAB). Este es un método enzimático que se basa en la acción de las enzimas Colesterol éster hidrolasa (CEH) y Colesterol oxidasa (CHOD). La primera libera el colesterol de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose peróxido de hidrógeno, el cual en presencia de la enzima Peroxidasa (PAP) reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.



Técnica:

- **Muestra.-** Se utiliza suero o plasma con heparina como anticoagulante. Esta muestra debe ser libre de hemólisis.

- **Reactivo enzimático.**- Lipasa + Colesterol oxidasa + 4AF +POD
- **Estándar.**- tiene una concentración de 200 mg/dL.
- **Técnica propiamente dicha**

	ESTANDAR	MUESTRA
Estándar	5 uL.	—
Muestra	—	5 uL.
Reactivo Enzimático	500 uL.	500 uL.
Mezclar, incubar BM a 37°C x 5 minutos; leer a 505 nm		

4.3.5.2. Método para la determinación colesterol HDL

Fundamento

Por su fracción HDL, se trabaja con el mismo método anterior, pero se le aumenta el reactivo fosfotúngstico en presencia de iones magnesio que precipita a lipoproteínas que no son HDL (las HDL permanecen en el sobrenadante). El HDL-Colesterol es obtenido precipitando selectivamente las lipoproteínas LDL y VLDL, quedando el primero en solución.

El HDL-Colesterol en solución se determina por acción de las enzimas Colesterol éster-hidrolasa y Colesterol oxidasa.

La primera libera de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose peróxido de hidrógeno, el cual en presencia de la enzima peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.

Técnica

- **Muestra**

Se utiliza suero o plasma con heparina como anticoagulante. Esta muestra debe ser libre de hemólisis.

- **Preparación del extracto**

	Extracto
Muestra	50 uL.
Reactivo precipitante	125 uL.
Mezclar y dejar a T° Ambiente por 15 minutos; centrifugar a 2500 rpm por 5 minutos	

- **Técnica propiamente dicha**

	ESTANDAR	MUESTRA (EXTRACTO DE HDL)
Extracto	—	50 uL
Estándar	5 uL	—
Reactivo Enzimático	500 uL.	500 uL.
Mezclar, BM x 5 minutos a 37°C, y leer a 505 nm		

4.3.5.3. Método para la determinación de LDL colesterol

En este caso el reactivo precipitante sería la heparina a un punto isoeléctrico de 5.12, y se trabaja de igual manera que en el dosaje de HDL – colesterol.

Calcular mediante la fórmula de Friedewald:

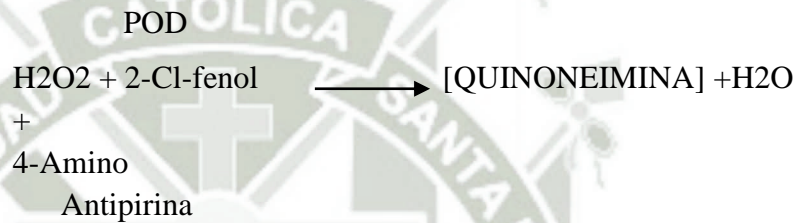
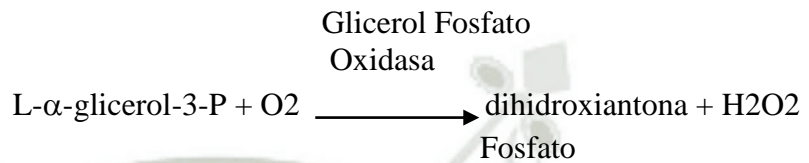
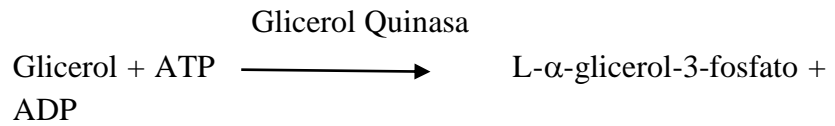
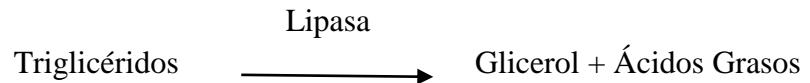
$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL} - 1/5 \text{ triglicéridos.}^{18}$$

4.3.5.4. Método para la determinación enzimática de triglicéridos

Los triglicéridos son lípidos que en parte se absorben de la dieta y que también son producidos por el organismo a partir de carbohidratos. Su evaluación es importante para el diagnóstico y seguimiento de las hiperlipidemias ya sean de origen genético o secundario a otras enfermedades. Valores elevados aumentan el riesgo de arteriosclerosis y de enfermedad coronaria.

Fundamento: Los triglicéridos fueron determinados utilizando TG Color GPO/PAP AA. Los triglicéridos son hidrolizados por una lipasa específica (Lipoproteinlipasa) liberando ácidos grasos y glicerol.

El glicerol es fosforilado por la enzima gliceroquinasa y posteriormente, el glicerol-1-fosfato es oxidado a dihidroxiacetona fosfato por la enzima glicerol-fosfato oxidasa, generándose peróxido de hidrógeno. La cual produce la copulación oxidativa del clorofenol con la 4-aminofenazona mediante una reacción catalizada por la peroxidasa (POD). El producto quinonimina roja absorbe a 505 nm.



- **Muestra** Se utiliza suero o plasma con heparina como anticoagulante. Esta muestra debe ser libre de hemólisis.
- **Técnica.-** Concentración del estándar: 200 mg/dL.
- **Técnica propiamente dicha**

	ESTANDAR	MUESTRA
Estándar	5 uL	—
Muestra	—	5 uL
Reactivo Enzimático	500 uL	500 uL
Mezclar, BM x 10 minutos a 37°C, y leer a 500 nm		

4.4. ANALISIS ESTADISTICO DE DATOS

Todos los resultados se expresan como Media \pm Desviación estándar (DE), de un determinado número (n) de animales. Para el análisis estadístico de los resultados se aplicó la prueba “t” de Student adicionada a la prueba de especificidad de Tukey con una exigencia del 99% entre las medias obtenidas para cada variable de perfil lipídico.





CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSION

Tal como se ha comentado en capítulos anteriores, las ECV son la causa principal de muerte prematura en países desarrollados, afectando a personas de ambos sexos e incluso a edades más tempranas que en otras épocas. Hoy en día, los principales problemas que aquejan a la población mayor de 60 años, son los relacionados a enfermedades no transmisibles (principalmente enfermedades cardio y cerebrovasculares, diabetes cáncer, enfermedades mentales), esto conduce a una mayor utilización de los servicios de salud, mayor costo de la atención ya que requieren tratamientos más complejos, prolongados y una mayor capacidad resolutive de los establecimientos de salud que los exigidos por las enfermedades transmisibles.⁷³

Dentro de las medidas de prevención primaria, para evitar un primer episodio de las ECV incluyen tanto medidas sanitarias (por ejemplo: prohibición de tabaco, campañas para evitar comidas con grasas saturadas o la ingesta excesiva de sal), así mismo la mejora del tratamiento y diagnóstico de las ECV; sin embargo no siempre se consiguen los objetivos de prevención en los pacientes bien por medicación ineficaz, por dosis inadecuada, mala colaboración del paciente, etc.

Otro problema es que la toma de algunos fármacos habituales para el control de los por efectos secundarios como por ejemplo dolores musculares. En este sentido es necesario el empleo de medidas no farmacológicas que puedan ofrecer un beneficio añadido al tratamiento farmacológico optimizado en pacientes con riesgo cardiovascular.

En este contexto, el objetivo de los alimentos funcionales y/o nutraceuticos es incrementar la ingesta de compuestos bioactivos beneficiosos incluidos los compuestos fenólicos (antioxidantes) de origen vegetal, con el objetivo de ayudar a

prevenir el riesgo de padecer ciertas enfermedades, incluidas las ECV. Los nutraceuticos son suplementos dietéticos, presentados en una matriz no alimenticia (por ejemplo: capsulas) obtenidos a partir de una sustancia natural bioactiva presente usualmente en los alimentos que al tener una concentración superior a la existente en el alimento, tienen presumiblemente un efecto ventajoso sobre la salud mayor que aquel que podría tener el propio alimento.⁶¹

Uno de estos compuestos fenólicos, el resveratrol, ocupa un lugar destacado no solo componente de nutraceutico, sino incluso como potencia fármaco multi-diana debido a la gran cantidad de efectos beneficiosos para la salud que se le atribuyen. Diversos estudios señalan que resveratrol presente en las uvas, tienen un efecto en el metabolismo de los lípidos, en diferentes modelos experimentales.⁶³

Actualmente, se conoce el efecto benéfico de los antioxidantes en la salud del hombre. Históricamente, dicha actividad solo se le atribuyó a la vitamina E, posteriormente este se extendió a otras moléculas, pero fueron estudios epidemiológicos los que dieron luces del efecto antioxidante. Varias de estas investigaciones demostraron que el consumo de vino era saludable y que reducían significativamente la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

Entre estas demostraciones se tiene el consumo de frutas, verduras y consumo moderado de vino, demostrando una reducción incluso de placas ateromatosas. Estudios posteriores demuestran que el consumo de alimentos que contienen compuestos fenólicos tales como las frutas frescas, verduras, aceite de oliva, uvas y vino dependiendo su maduración, disminuye el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.^{36,70}

Estos compuestos fenólicos (polifenoles y flavonoides) son antioxidantes no enzimáticos que rompen la cadena de la fase lipídica bloqueando los radicales libres en las membranas y las lipoproteínas evitando o previniendo de esa manera la peroxidación lipídica. Son elementos principalmente exógenos, responsables de la capacidad antioxidante de los fluidos biológicos. Limpian el plasma de oxi-radicales capturándolos y evitando las reacciones en cadena.

Conociendo esta actividad biológica, el presente trabajo de investigación se realizó con el fin de evaluar la acción hipolipemiente del resveratrol, para lo cual en primer lugar se planteó un método para la inducción de hiperlipemia, para lo cual se consideró el método seguido por Ruiz Rosso y col. que consistió en la administración oral de una suspensión de colesterol a una dosis de 62.5 mg/kg suspendido en goma tragacanto al 2% ya que por resultados obtenidos en dicho estudios la variación de los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma se obtienen en un menor tiempo, dichos resultados difieren de los obtenidos por la administración de una dieta con alto contenido en grasa, aun siendo este un método convencional utilizado en décadas como modelo de inducción a obesidad, dislipidemia, donde las alteraciones metabólicas derivadas de esta dieta pueden diferir en cada organismo, esta diferencia parece ser determinada principalmente por factores genético; los genes de cada individuo influyen en la velocidad con la que el organismo hace uso y dispone de estas grasas (Merck Sharp & Dohme).^{54,64}

Como modelo de experimentación de este síndrome metabólico se empleó las ratas de género *Rattus norvegicus*, esto debido a que estos animales han servido como modelo en un gran número de estudios sobre lipoproteínas y arteriosclerosis, ya que posee varias ventajas como animal de experimentación, que van desde la economía en su mantenimiento hasta una buena supervivencia tras complicados procesos quirúrgicos. Además, por su tamaño, requiere pequeñas cantidades tanto de alimento como de los agentes que se ensayan (Navarro MA y col); se trabajó con 5 grupos de experimentación con seis ratas cada uno, a cuatro de estos grupos se le indujo dislipidemia.⁴⁸

Los resultados de la administración de colesterol puro vía oral, demuestran que hubo un aumento en sangre de los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), y una disminución de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) al administrar 62.5 mg/kg de colesterol, (ver tabla N° 2, 3 ,4), estos incrementos llevarían a la aparición de diversas patologías, caracterizadas por alteraciones en las concentraciones de los lípidos sanguíneos a un nivel que significa un riesgo para la salud.⁴⁰

La atorvastatina, siendo un fármaco perteneciente a la familia de las estatinas constituye uno de los más eficaces y mejor tolerados para tratar la dislipidemia; a las mismas dosis reduciría más las concentraciones de colesterol total, LDL y triglicéridos. Es bastante recomendada para el tratamiento de pacientes que tienen antecedentes de cardiopatías isquemia, también diabéticos con dislipidemia. (Mahley R, Bersot T, Goodman & Gilman).⁴⁹

La presente sección muestra los resultados experimentales de los diferentes grupos de trabajo bajo las diferentes condiciones ya antes mencionadas. Para confirmar la eficacia del efecto hipolipemiante se evaluó los diferentes valores del perfil lipídico (Colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, Triglicéridos) de todas las ratas al inicio, durante y al final de trabajo de investigación (Arroyo, *et al*).³

El perfil lipídico, son un conjunto de pruebas de laboratorio que muestran el estado metabólico de los lípidos mediante el estudio de la lipoproteínas y los triglicéridos. Estos componentes plasmáticos, varían y se asocian a diversas enfermedades como dislipidemias, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico; además la alteración de este perfil está asociado a accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, y otras patologías relacionadas a la circulación.

Las lipoproteínas que se cuantifican y luego se construyen índices de riesgo son la HDL, LDL y la apolipoproteína a; además la concentración de colesterol total y triglicéridos son otros indicadores usados en la actualidad para realizar un diagnóstico del metabolismo de lípidos. Estos metabolitos han sido estudiados en los diferentes grupos de estudio (Ore Sifuentes).⁶⁰

- **Efecto sobre la evolución de los pesos**

Luego de la administración de colesterol, se produjo un incremento de peso en los animales, que podría ir en aumento a medida que se alargue la administración o su concentración de colesterol (Harrison, *et al*).³³

La Tabla N°1 muestra una evolución del peso corporal de las ratas durante las 5 semanas de seguimiento en cada uno de los grupos de experimentación; donde se observa un incremento del peso notorio para los grupos a los que se les administro colesterol, estos resultados coinciden con lo publicado por *Arroyo et al*, quien plantea que la administración de colesterol promueve un aumento del peso de los animales que la reciben y este puede ser mayor en la medida en que se alargue dicha administración o su contenido de colesterol en un estudio realizado para evaluar la reducción del colesterol y aumento de la capacidad antioxidante del maíz morado *Zea mays*.³

TABLA N° 1

Valores a través del tiempo de los pesos corporales durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

Grupo de trabajo	N	INDUCCION DE HIPERLIPIDEMIA Y TRATAMIENTOS						significación
		TIEMPO (SEMANAS)						
		Basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta	
Control (-)	6	286,3 ± 12,6	298,1 ± 13,9	287,4 ± 11,5	290,7 ± 10,1	288,3 ± 13,4	296,7 ± 17,8	n.s.
Control (+)	6	287,5 ± 10,9	306,7 ± 10,4	322,5 ± 16,7	354,2 ± 25,1	397,1 ± 24,1	410,3 ± 22,5	P<0,01
Experim. 1	6	291,8 ± 10,7	297,6 ± 20,4	309,6 ± 19,4	323,4 ± 21,0	353,2 ± 19,0	379,5 ± 21,4	P<0,01
Experim. 2	6	288,3 ± 11,8	292,4 ± 15,9	304,1 ± 24,6	319,6 ± 20,0	322,8 ± 26,2	335,9 ± 24,4	P<0,05
Patrón	6	276,4 ± 9,7	291,4 ± 12,2	293,7 ± 20,3	303,7 ± 17,3	315,3 ± 21,7	329,1 ± 25,9	P<0,05

- Los pesos corporales se expresan en gramos (Media ± Desviación estándar).
- La determinación de los pesos corporales se realizó el último día de cada semana después de 12 horas de suministrados los tratamientos,

- Se aplicó la prueba “t” de Student para datos pareados entre las medias basal versus el promedio para el último día de experimentación (5ta semana).

La determinación de los pesos se realizó antes de la administración de los diferentes tratamientos (peso basal) de los 5 grupos de estudio: control negativo, control positivo, grupo patrón, experimental 1 y experimental 2. Posteriormente cada 7 días hasta finalizar el estudio.

Existen a la vez otros factores que influyen en el aumento de peso tales como la alimentación a libertad y la poca movilización de los animales lo que produce un aumento en el metabolismo de los lípidos con consecuente elevación en sangre de los niveles de colesterol total y colesterol LDL Lee J, *et al.*⁴¹

El aumento de peso juega un papel importante en la dislipidemia ya que conduce a un aumento del colesterol total, de los triglicéridos o de ambos a la vez. La Gráfica N°1 nos muestran la evolución del peso corporal de las ratas durante las 5 semanas de seguimiento en cada uno de los grupos de experimentación. Se observa que en las ratas de control negativo en promedio se produjo un aumento ligero de peso de 286.3 g en el basal a 296.7 g al finalizar el estudio, como vemos este grupo tiene un porcentaje de variación de peso más bajo (3,6%) (Ver Tabla N° 3), debido a que este grupo no fue inducido a dislipidemia, lo que estadísticamente no representa diferencia significativa, esto quiere decir que las condiciones de trabajo no influyeron sobre la variación de pesos, sino esto obedece a la administración de los tratamientos.

Por otro lado el grupo 2 tiene un porcentaje más alto de variación (42,9%) al final del estudio, esto debido a la administración del colesterol para la inducción de la dislipidemia, mientras que los demás grupos tienden a mantener y bajar el peso de acuerdo al tratamiento con resveratrol en la dosis de 20 mg/kg (16.5%) y atorvastatina (19%) que influyen significativamente en el incremento de peso ($P < 0,01$).

GRAFICA N° 1

Evolución a través del tiempo de los pesos corporales durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

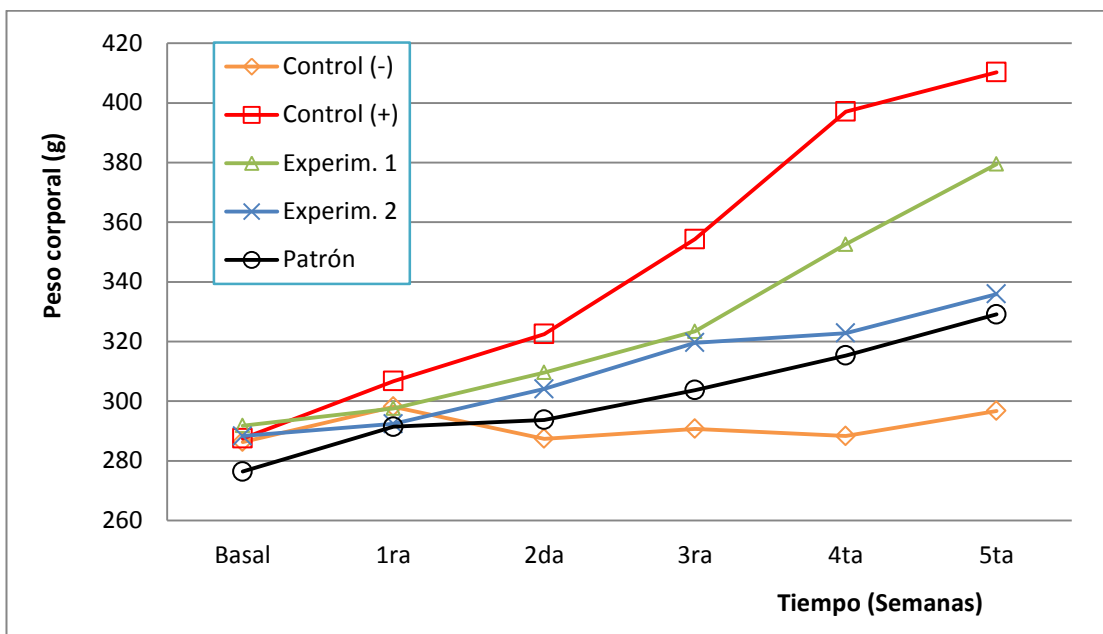


TABLA N° 2

Variación porcentual entre el peso inicial y peso final después de las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Variación %
Control (-)	286,3	296,7	3.6
Control (+)	287,5	410,3	42.9
Experimental 1	291,8	379,5	30.0
Experimental 2	288,3	335,9	16.5
Patrón	276,4	329,1	19.0

- **Efecto sobre colesterol total**

A los respectivos grupos de trabajo, estudiados según el protocolo, se determinó los niveles de colesterol total cada 7 días, luego de un periodo de ayuno de 8 horas, en la tabla N°3 se observa la evolución de la concentración plasmática de colesterol durante las 5 semanas; en la cual se puede observar que en las ratas de control negativo en promedio se produjo una variación de 66,1 mg/dL en el basal hasta 64.5 mg/dL al finalizar el estudio, si bien se observa una ligera disminución esta no es estadísticamente significativa, esto debido a que este grupo no fue inducido a dislipidemia solo recibió una administración de suero fisiológico via orogastrica.

Por otro lado se puede observar que el grupo que recibió un tratamiento a una dosis de 20 mg/kg. de resveratrol y el grupo patrón que recibió atorvastatina a dosis de 10 mg/kg mostraron una mejor respuesta que el grupo experimental 01 que recibió la dosis de 10 mg/kg de resveratrol, ya que en este grupo la elevación de los niveles de colesterol fueron altamente significativa, obteniéndose una variación de un 85.5% al final del estudio.

El efecto del factor colesterol de la dieta sobre el colesterol total fue altamente significativo durante toda la experiencia, siendo más pronunciado este durante los primeros 28 días del experimento (197 ± 26.3 mg/dL) como se puede observar en los resultados del análisis de varianza (tabla N° 4 y gráfica N°2) que sustenta lo obtenido y explica claramente el efecto Hipercolesterolémicos de la dieta con suplemento de colesterol.

Hacia la parte final del experimento el efecto es menos pronunciado, aunque sigue siendo altamente significativo (grupo Control $276,8 \pm 43,1$ mg/dL). Esto último es de particular importancia porque el nivel máximo de colesterol total aparece a los 20 días y luego decrece progresivamente hasta el final del experimento.

TABLA N° 3

Efecto a través del tiempo de la concentración plasmática de colesterol total durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

Grupo de trabajo	N	INDUCCION DE HIPERLIPIDEMIA Y TRATAMIENTOS						Significación
		TIEMPO (SEMANAS)						
		Basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta	
Control (-)	6	66,1 ± 5,9	68,4 ± 3,6	71,5 ± 5,5	69,0 ± 7,1	65,3 ± 7,4	64,5 ± 9,2	n.s.
Control (+)	6	68,5 ± 3,8	96,7 ± 26,5	128,7 ± 16,7	156,8 ± 23,6	197,7 ± 26,3	191,5 ± 18,2	P<0,01
Experim. 1	6	71,8 ± 14,6	97,3 ± 23,5	109,5 ± 19,9	113,8 ± 27,7	131,4 ± 28,2	133,2 ± 21,1	P<0,01
Experim. 2	6	62,6 ± 18,4	83,9 ± 21,5	100,6 ± 26,3	101,4 ± 24,8	102,3 ± 21,9	105,1 ± 31,1	n.s.
Patrón	6	74,3 ± 12,3	86,2 ± 11,5	90,4 ± 16,4	93,5 ± 28,6	98,8 ± 25,7	99,6 ± 26,2	n.s.

- Los resultados se expresan en mg/dL (Media ± Desviación estándar).
- Las determinaciones laboratoriales se realizaron extrayendo sangre el último día de cada semana después de 12 horas de suministrados los tratamientos.
- Se aplicó la prueba “t” de Student para datos pareados entre las medias basal versus el promedio para el último día de experimentación (5ta semana).

La Tabla N° 3 y Gráfica N° 2 nos muestra la variación de los niveles de colesterol total según el grupo de tratamiento y el momento de evaluación; se observa que en el grupo control negativo no hubo variaciones de los niveles de colesterol, debido a que este grupo solo recibió alimentación y agua pero no se fue inducido a dislipidemia, lo que quiere decir que las condiciones de trabajo no influyeron sobre la variación de los niveles de colesterol.

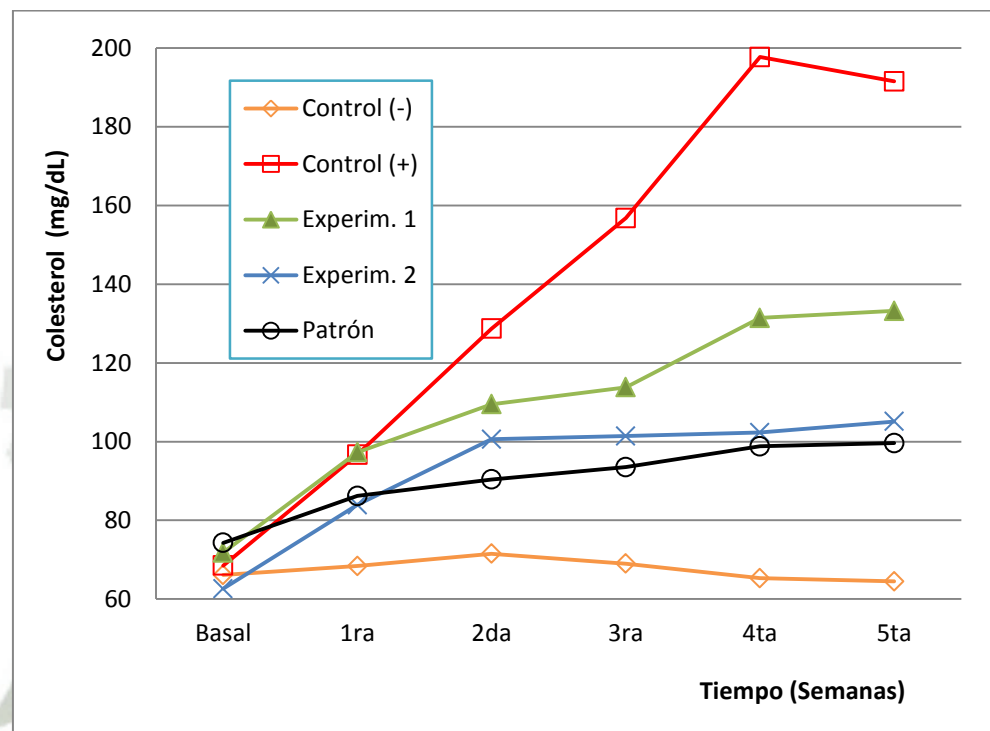
En el grupo control positivo se produjo un incremento altamente significativo de los niveles de colesterol hasta la 4ta semana, y a partir de la 5ta semana se produce un ligero descenso lo que nos indica que era suficiente realizar un tratamiento por 4 semanas ya que los niveles de colesterol alcanzan sus valores máximos; estos resultados concuerdan con los descritos por Lévano Salazar, quien evaluó el efecto de la Inulina extraída de la raíz de *Cichorium intybus L.* sobre el perfil lipídico en ratas dislipidémica, demostrando que luego de la administración de inulina a una dosis de 860 mg/kg, produce una disminución de los niveles de colesterol (- 17%) incluso menor a la obtenida por la atorvastatina administrada a 2 mg/kg (- 13%).⁴⁴

A pesar de que en humanos, la concentración plasmática de colesterol aumenta con la edad, no hemos encontrado informes similares para la rata en la literatura. Las concentraciones promedio de colesterol total que fluctuaron alrededor de 77 mg/dL en nuestras ratas control fueron similares a las encontradas por otros autores cuya fuente de lípidos fue aceite comestible de soya.

Por otro lado en el grupo experimental 2 y grupo patrón no se observó diferencia significativa con un porcentaje de variación de (67.9 y 34.5%) respectivamente al final del estudio, por lo tanto se puede afirmar que la administración de resveratrol tiende a reducir los niveles de colesterol al igual que la administración de la atorvastatina que es un fármaco de efectividad comprobada en la reducción de colesterol.

GRAFICA N° 2

Evolución a través del tiempo de la concentración plasmática de colesterol total durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.



La efectividad del empleo de la atorvastatina en el tratamiento de dislipidemias, fue comprobada en un estudio realizado por Muñoz Marielena y col.⁵⁷ Al evaluar el posible efecto antioxidante de la atorvastatina, sobre los niveles séricos de Tocoferol y Retinol en individuos hiperlipémicos. Para lo cual se empleó la atorvastatina a dos diferentes dosis (10 mg y 20 mg); obteniéndose como resultado que el tratamiento con 10 mg disminuyó significativamente los Triglicéridos, el Colesterol Total y LDL-C, ($p=0.0308$), ($p=0.031$) y ($p=0.0193$), con un incremento del 2,26% en las HDL-C. La dosis de 20 mg intensificó significativamente el efecto mencionado para los triglicéridos Colesterol total y LDL-C ($p=0.0211$), ($p=0.0001$) y ($p=0.0001$) respectivamente. Adicionalmente, se ha demostrado que pueden reducir el estrés oxidativo y la susceptibilidad de la LDL-C a la oxidación.

TABLA N° 4

Variación porcentual entre la concentración plasmática de colesterol total inicial y la concentración plasmática de colesterol total final después de las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

	Colesterol total inicial (mg/dL)	Colesterol total final (mg/dL)	Variación %
Control (-)	66.1	64.5	-2.4
Control (+)	68.5	191.5	179
Experimental 1	71.8	133.2	85.5
Experimental 2	62.6	105.1	67.9
Patrón	74.3	99.6	34.5

- **Efecto sobre triglicéridos**

Como era de esperarse luego de la administración de colesterol puro en las ratas, se apreció una elevación de los niveles de triglicéridos, presentándose el mayor porcentaje de variación en el grupo control positivo, elevándose los valores de triglicéridos en un 97.2 % al finalizar el estudio.

Tal como se comprueba en un estudio realizado por Augusto Vicuña R, quien evaluó el efecto del aceite de Sacha Inchi en la reducción de niveles de triglicéridos séricos en *Rattus rattus varalbinus*, se evidenció aumento de los niveles de triglicéridos séricos en todos los grupos después de la alimentación con dieta rica en grasa; asimismo se observó una mayor disminución de estos

niveles con el tratamiento en ambos grupos experimentales en comparación con el grupo control hubo una disminución de los niveles de triglicéridos séricos a la primera y segunda semana de tratamiento, respecto a los valores inmediatos después de la alimentación con dieta rica en grasa, siendo de 35,42% y 45,57% respectivamente para GE1; 34,81% y 44,83% respectivamente para GE2 y 30,03% y 27,24% respectivamente para GC. Así mismo, la diferencia de las medias de los niveles de triglicéridos séricos para cada grupo experimental entre la post-alimentación con dieta rica en grasa y el tratamiento a la semana y dos semanas fue altamente significativa ($p < 0,001$). Similar a la diferencia de las medias de los niveles de triglicéridos séricos de los grupos experimentales (GE1 y GE2) con el grupo control en la post-alimentación con dieta rica en grasa a la semana y dos semanas de tratamiento ($p < 0,05$).⁴

La Tabla N° 5 y Gráfica N° 3 podemos observar la evolución de los niveles de triglicéridos durante las cinco semanas, por los resultados obtenidos se puede percibir que no existe una variación de los niveles de triglicéridos en el grupo control negativo; esto debido a que este grupo solo recibió agua y alimentación normal durante todo el estudio y que las condiciones de trabajo no influyeron sobre esta variable, por otro lado en los grupos control positivo y experimental 1 existe una diferencia altamente significativa ($p < 0,01$), por lo que deducimos que el tratamiento con resveratrol a dosis de 10 mg/kg no tiene un efecto sobre los niveles de triglicéridos.

Entre tanto en el grupo patrón y grupo experimental 2 se evidencia una diferencia significativa con una probabilidad ($p < 0,05$). Esto quiere decir que la atorvastatina y el grupo experimental 2 tienden a mantener los niveles de triglicéridos.

TABLA N° 5

Efecto a través del tiempo de la concentración plasmática de triglicéridos durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

Grupo de trabajo	n	INDUCCION DE HIPERLIPIDEMIA Y TRATAMIENTOS						Significación
		TIEMPO (SEMANAS)						
		Basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta	
Control (-)	6	109.1 ± 11,2	109.8 ± 12,1	109.3 ± 10,4	110.4 ± 9,8	111.9 ± 11,6	111.5 ± 13,4	n.s.
Control (+)	6	108.3 ± 9,7	118.5 ± 10,4	143.7 ± 16,3	179.8 ± 19,1	191.4 ± 18,6	213.6 ± 22,5	P<0,01
Experim .1	6	103.9 ± 12,2	119.8 ± 11,9	126.3 ± 14,6	138.8 ± 17,8	143.7 ± 19,6	191.2 ± 32,7	P<0,01
Experim .2	6	107.5 ± 11,9	108.5 ± 10,2	115.6 ± 13,4	121 ± 13,8	136.7 ± 25,5	164.5 ± 28,3	P<0,05
Patrón	6	110.2 ± 13,1	115.3 ± 12,8	122.6 ± 16,4	133.7 ± 29,2	139.3 ± 21,6	184.2 ± 28,7	P<0,05

- Los resultados se expresan en mg/dL (Media ± Desviación estándar).
- Las determinaciones laboratoriales se realizaron extrayendo sangre el último día de cada semana después de 12 horas de suministrados los tratamientos.
- Se aplicó la prueba “t” de Student para datos pareados entre las medias basal versus el promedio para el último día de experimentación (5ta semana).

Por otro lado se puede observar en los resultados obtenidos con el tratamiento de atorvastatina en comparación con los resultados de la administración de

resveratrol a dosis de 20 mg/kg; se observaron resultados de comportamiento similar, obteniéndose una variación de 53% al finalizar el estudio y una variación de 67.2% para el grupo que recibió atorvastatina es decir que el resveratrol estaría produciendo resultados semejantes a los producidos por el fármaco que actualmente es empleado en el tratamiento de hipertrigliceridemia.

Tal como lo demuestra un estudio en conejo hipercolesterolémicos (Brito) tratados con atorvastatina a una dosis de 2.5 a 5 mg/kg/día, concluyeron que su administración redujo los niveles séricos de colesterol y triglicéridos; además disminuyó el número de lesiones en la íntima de las arterias, estos resultados sugieren que la atorvastatina puede ejercer un rol protector al disminuir.

TABLA N° 06

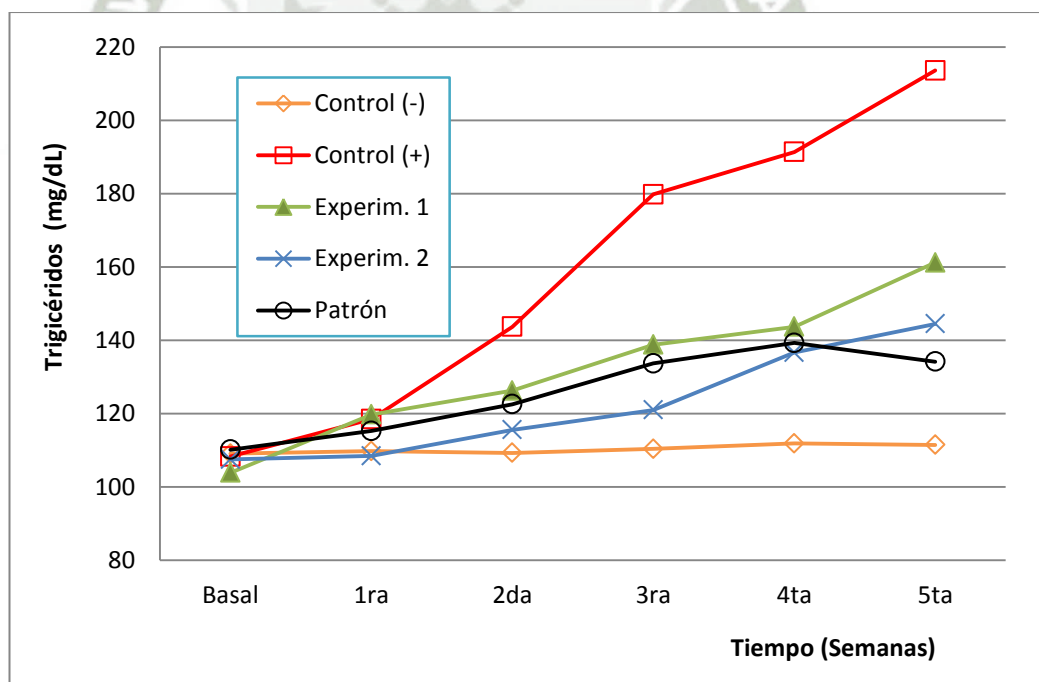
Variación porcentual entre la concentración plasmática de triglicéridos inicial y la concentración plasmática de triglicéridos final después de las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

	Triglicéridos inicial (mg/dL)	Triglicéridos final (mg/dL)	Variación %
Control (-)	109.1	111.5	2.2
Control (+)	108.3	213.6	97.2
Experimental 1	103.9	191.2	84.0
Experimental 2	107.5	164.5	53.0
Patrón	110.2	184.2	67.2

Por el contrario, el resveratrol reduce la acumulación de los triglicéridos, en parte por una activación de la lipólisis, tanto en adipocitos de ratón como en adipocitos humanos, el resveratrol sí que podría representar una herramienta útil para la reducción de grasa. Son necesarios más estudios en relación a esta última molécula, en primer lugar para describir otros efectos del resveratrol y sus mecanismos de acción, así como posibles efectos adversos y posible toxicidad, y en segundo lugar estudios en humanos que nos confirmen los efectos previamente observados Arrarte Lasa E.²

GRAFICA N° 3:

Evolución a través del tiempo de la concentración plasmática de triglicéridos durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.



- **Efecto sobre LDL colesterol**

Se dice que el poder antioxidante del resveratrol también ejerce un papel importante en estos efectos, ya que se ha demostrado que este polifenol reduce la oxidación de las LDL. (Frankel y col).²³

Uno de los principales mecanismos que explicaría el poder de los polifenoles con excelentes propiedades antioxidantes es la protección a las LDL del daño oxidativo, inhibiendo así la oxidación de dicha lipoproteína LDL transportadora de colesterol malo, y reduciendo así la síntesis de esta a nivel hepático su acción como antioxidante está relacionada no solo con su estructura química sino que también con su localización en la partícula.

En este trabajo de investigación se pudo observar una disminución significativa de los valores de LDL colesterol en los animales que fueron tratados con resveratrol tanto a dosis de 10 mg/kg como en la de 20 mg/kg casi la misma a lo alcanzado por la atorvastatina, utilizado como grupo patrón, siendo esta última la de 20 mg/kg con la que se obtuvo un mejor resultado, se observó que para el control negativo tuvimos un incremento de 15,2 mg/dL a 23,4 mg/dL con una variación del 53.9% entre los cuales no existe diferencia significativa, este mismo resultado se obtuvo tanto para el grupo experimental 2 donde se evidenció un valor basal de 16,9 mg/dL que llegó a aumentar hasta 41,8 mg/dL con una variación porcentual del 147.3%, y en el grupo patrón un valor inicial de 17,7 mg/dL 43,3 mg/dL con una variación del 144.6% (ver Tabla N° 8), lo cual estadísticamente nos muestra que no existe alguna diferencia significativa, estos datos concuerdan con lo reportado por (Davison y Col.) que demostraron que la inulina produjo una disminución del colesterol LDL entre 10 y 14% con estudios que duraron entre 2 y 6 semanas respectivamente. (ver Tabla N° 7).

TABLA N° 7

Efecto a través del tiempo de la concentración plasmática de LDL colesterol durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

Grupo de trabajo	n	INDUCCION DE HIPERLIPIDEMIA Y TRATAMIENTOS						Significación
		TIEMPO (SEMANAS)						
		Basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta	
Control (-)	6	15.2 ± 3,1	15.8 ± 2,8	16.1 ± 1,7	19.8 ± 3,6	20.1 ± 3,4	23.4 ± 5,1	n.s.
Control (+)	6	18.3 ± 4,3	29.1 ± 8,1	37.4 ± 6,4	46.7 ± 9,2	60.8 ± 11,3	73.3 ± 10,7	P<0,01
Experim. 1	6	16.3 ± 6,0	17.9 ± 4,3	28.2 ± 9,7	33.4 ± 11,2	47.9 ± 12,4	53.2 ± 13,8	P<0,01
Experim. 2	6	16.9 ± 5,6	17.1 ± 7,9	24.7 ± 8,4	26.5 ± 9,9	34.4 ± 10,4	41.8 ± 9,8	n.s.
Patrón	6	17.7 ± 2,7	15.4 ± 3,5	21.8 ± 5,2	26.7 ± 5,7	38.6 ± 8,4	43.3 ± 7,7	n.s.

- Los resultados se expresan en mg/dL (Media ± Desviación estándar).
- Las determinaciones laboratoriales se realizaron extrayendo sangre el último día de cada semana después de 12 horas de suministrados los tratamientos.
- Se aplicó la prueba “t” de Student para datos pareados entre las medias basal versus el promedio para el último día de experimentación (5ta semana).

Con respecto al grupo control positivo en el que se dio un aumento de 18.3 mg/dL a 73.3 mg/dL. Existiendo una diferencia altamente significativa P<0,01. (Ver Tabla N° 7), estos resultados son similares a los encontrados por

Oré Sifuentes MR, en su trabajo de investigación con maca roja y morada donde evaluó el poder antioxidante e hipolipemiante con el que obtuvo un incremento de 12.1% a 19.3% de esta lipoproteína con relación al control positivo.⁶⁰

Foy E; En su estudio realizado con *Smallanthus Sonchifolius* (Ilacón o yacón) en el tratamiento de hiperlipoproteinemias e hipercolesterolemia inducidas en ratas albinas. Lo mismo sucedió con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) las cuales tuvieron un valor basal de 36,05 mg/dL; con la dieta grasa se elevó hasta 123,95 mg/dL; para que finalmente con la dieta con yacón bajó hasta valores de 62,98 mg/dL.²²

El aceite de linaza (fuente de ácidos grasos omega 3) fue investigada en dos estudios y encontraron reducción de la LDL, tal vez reduce ligeramente la hipertensión hace más lenta la aterosclerosis (Bahram y Col.).⁷

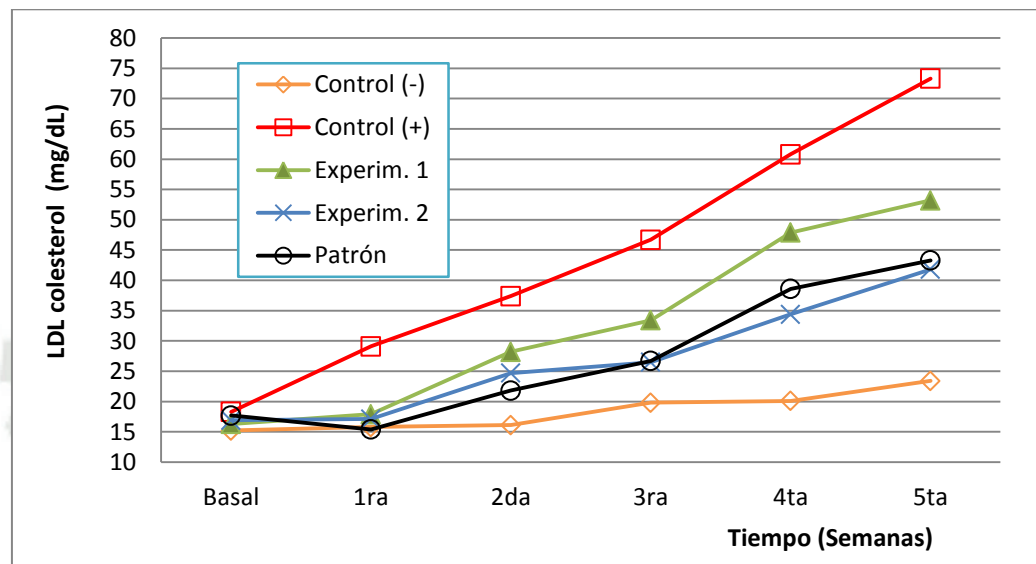
TABLA N° 08

Variación porcentual entre la concentración plasmática de LDL Colesterol inicial y la concentración plasmática de LDL Colesterol final después de las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

	LDL Colesterol inicial (mg/dL)	LDL Colesterol final (mg/dL)	Variación %
Control (-)	15.2	23.4	53.9
Control (+)	18.3	73.3	300.5
Experimental 1	16.3	53.2	226.4
Experimental 2	16.9	41.8	147.3
Patrón	17.7	43.3	144.6

GRAFICA N° 4

Evolución a través del tiempo de la concentración plasmática de LDL colesterol durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.



En la tabla N° 7 y gráfica N° 4 nos muestra la evolución de los valores de LDL colesterol en los 5 grupos de experimentación durante las 5 semanas de tratamiento.

Estudios realizados nos demuestran que existe una estrecha relación entre la aterosclerosis y un aumento o disminución de lípidos en suero, en particular de la lipoproteína de muy baja densidad y LDL que pueden ser factor de riesgo. Ha sido descrito que la hipercolesterolemia ocasiona un estado de estrés oxidativo, donde la oxidación de la LDL se encuentra incrementada; por lo que la falta de suplementación de antioxidantes puede favorecer un estado pro oxidante, con niveles elevados de marcadores de oxidación en suero.

En estudios realizados por Joan Carles Pedro Botec Montoya y col, en su trabajo acerca de los efectos antioxidantes del aceite de oliva y sus compuestos fenólicos donde se observó un incremento de la actividad

antioxidante a mayor concentración fenólica del aceite de oliva retardando así la oxidación de las LDL.³⁸

- **Efecto sobre HDL colesterol**

Los resultados demuestran que hubo una disminución de lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL) al administrar el colesterol a dosis de 62.5 mg/kg, estos incrementos llevarían a la aparición de diversas patologías, caracterizadas por alteraciones en las concentraciones de los lípidos sanguíneos a un nivel que significa un riesgo para la salud.⁴⁰

Los grupos que recibieron tratamiento con resveratrol incrementaron sus niveles de HDL-colesterol con la dosis de 10 mg y 20 mg en ratas con dislipidemia (ver Tabla N° 9 y Gráfico N° 5), siendo la dosis de 20 mg/kg con la que mejores resultados se lograron, se obtuvo incluso mayor a lo alcanzado por la atorvastatina, estos resultados son semejantes a los obtenidos por Jackson *et al.*³⁵

En la Tabla N° 9 y Gráfico N° 5 muestra los valores de HDL colesterol obtenido después de las 5 semanas de haber administrado los tratamientos respectivos. Podemos evidenciar así que existe una diferencia significativa ($P < 0,01$) con respecto al grupo control positivo y el grupo experimental 1, ya que en el grupo control positivo se obtuvo una variación de 6.6%, con el grupo experimental 1 se obtuvo un incremento de 17.9% de los niveles de HDL, mientras que con la administración del grupo experimental 2 se obtuvo un incremento de 51.2% y con el grupo patrón, solo se obtuvo un incremento de un 38.6% (ver Tabla N° 10). En otras palabras se confirma que la atorvastatina no demuestra un efecto favorable sobre los niveles de HDL-colesterol, tal como lo reseña la literatura.

TABLA N° 9

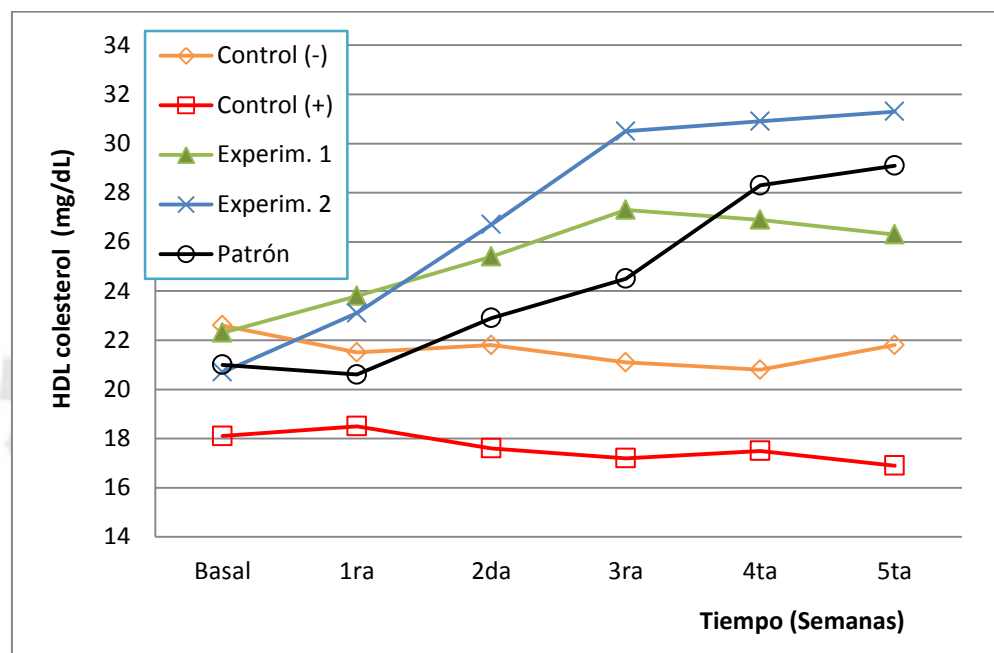
Efecto a través del tiempo de la concentración plasmática de HDL colesterol total durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

Grupo de trabajo	n	INDUCCIÓN DE HIPERLIPIDEMIA Y TRATAMIENTOS						Significación
		TIEMPO (SEMANAS)						
		basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta	
Control (-)	6	22.6 ± 4,8	21.5 ± 4,0	21.8 ± 6,3	21.1 ± 3,9	20.8 ± 5,2	21.8 ± 4,7	n.s.
Control (+)	6	18.1 ± 3,2	18.5 ± 3,7	17.6 ± 2,8	17.2 ± 3,3	17.5 ± 4,1	16.9 ± 3,5	P<0,01
Experim. 1	6	22.3 ± 3,8	23.8 ± 5,4	25.4 ± 6,2	27.3 ± 4,9	26.9 ± 5,1	26.3 ± 5,3	P<0,01
Experim. 2	6	20.7 ± 4,1	23.1 ± 3,3	26.7 ± 5,2	30.5 ± 4,7	30.9 ± 6,3	31.3 ± 7,0	n.s.
Patrón	6	21 ± 4,4	20.6 ± 3,6	22.9 ± 3,7	24.5 ± 4,5	28.3 ± 4,2	29.1 ± 6,1	n.s.

- Los resultados se expresan en mg/dl (Media ± Desviación estándar).
- Las determinaciones laboratoriales se realizaron extrayendo sangre el último día de cada semana después de 12 horas de suministrados los tratamientos.
- Se aplicó la prueba “t” de Student para datos pareados entre las medias basal versus el promedio para el último día de experimentación (5ta semana)

GRAFICA N° 5

Evolución a través del tiempo de la concentración plasmática de HDL colesterol durante las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.



Arroyo J; *et al.* Determinó la actividad hipocolesterolemica y antioxidante del consumo crónico del extracto hidroalcoholico atomizado del maíz morado (*Zea mays L*) en ratas hipercolesterolemicas. Se utilizaron cinco grupos de seis ratas cada uno, uno sin hipercolesterolemia (control negativo), y cuatro con hipercolesterolemia inducida por la ingesta de colesterol puro (método seguido por Ruiz-Rosso)⁶⁴ por vía oral durante 60 días: en el día 60 se determinaron los valores tanto para el colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL, donde se pudo observar una disminución del colesterol total en las ratas hipercolesterolemicas en relación con el grupo control positivo, no se observaron diferencias significativas sobre los niveles de colesterol y HDL.³

El col-HDL asegura el retorno al hígado del colesterol liberado en la sangre por las células del organismo, de hecho estas lipoproteínas se correlacionan

con una baja incidencia de infarto y por su acción en oposición al colesterol relacionado con las LDL se le llama colesterol bueno. (Goldstein JL).²⁸

Tillan J; *et al.* La actividad hipolipemiante del extracto acuoso y gel de Aloe vera se puede observar una disminución significativa de los valores de col-HDL en el grupo tratado sólo con tritón. Sin embargo, las concentraciones de este indicador obtenidas en los grupos tratados con A. vera no se diferenciaron de las del grupo control sin tratamiento y en el caso del gel fueron significativamente mayores a las obtenidas en el grupo tratado sólo con tritón, lo cual es un buen índice para valorar al A. vera como hipolipemiante en las condiciones experimentales descritas.⁷¹

TABLA N° 10

Variación porcentual entre la concentración plasmática de HDL colesterol inicial y la concentración plasmática de HDL colesterol final después de las 5 semanas de inducción de hiperlipidemia y aplicación de los tratamientos.

	HDL Colesterol inicial (mg/dL)	HDL Colesterol total final (mg/dL)	Variación %
Control (-)	22.6	21.8	3.5
Control (+)	18.1	16.9	6.6
Experimental 1	22.3	26.3	17.9
Experimental 2	20.7	31.3	51.2
Patrón	21.0	29.1	38.6

TABLA N° 11

Efecto comparativo del tratamiento durante 5 semanas con resveratrol y atorvastatina sobre el perfil lipídico de ratas con dislipidemia inducida.

		n	PARAMETROS DEL PERFIL LIPIDICO			
			Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
GRUPOS DE ESTUDIO	Control (-)	6	64,5a ± 9,2	21.8a ± 4,7	23.4 ^a ± 5,1	111.5a ± 13,4
	Control (+)	6	191,5b ± 38,2	16.9b ± 3,5	73.3b ± 10,7	213.6b ± 22,5
	Resveratrol (2da dosis) 20 mg/kg	6	115,1c ± 31,1	31.1a ± 7,0	41.8c ± 9,8	164.5c ± 19,3
	Atorvastatina (Patrón)	6	106,6c ± 26,2	29.1a ± 6,1	43.3d ± 7,7	184.2c ± 18,7

- Los resultados se expresan en mg/dL (Media ± Desviación estándar).
- El análisis de los resultados se realizó mediante ANOVA adicionada a la prueba de especificidad de Tukey con una exigencia del 99% entre las medias obtenidas para cada variable de perfil lipídico

Resientes reportes señalan que existe una correlación positiva entre la presencia de fenoles y la capacidad antioxidante de las plantas, (Arroyo y col). Es conocido que la acción antioxidante de los fenoles, consiste en secuestrar ERO; entre los metabolitos más reconocidos se encuentran los ácidos fenólicos, flavonoides, quinonas, cumarinas, lignanos, estilbenos y taninos, (Gonzales de Mejía); dado que el resveratrol presente en las uvas, es un compuesto fenólico, esta sería una de las razones por las cuales tiene poder antioxidante.^{3,30}

Se postula que los polifenoles presentes en las plantas, (como por ejemplo uvas, té verde) cumplen con una función antioxidante y que su actividad biológica se le

atribuye a la presencia de anillos aromáticos con sustituyentes hidroxilos que les permitirá actuar como donadores de hidrogeno o electrones, o atrapadores de radicales libres.

La peroxidación lipídica es un proceso en cadena mediado por radicales libres que causa degradación de los lípidos, siendo en particular a nivel de las membranas celulares. Este proceso se relaciona con numerosas alteraciones patológicas, procesos inflamatorios, toxicidad hepática causada por xenobioticos, trastornos vasculares, aterosclerosis y envejecimiento. Martínez-Flores⁵¹, refieren el posible mecanismo antioxidante de los polifenoles:

- Reducción de la inflamación, como en la enfermedad arterial coronaria. Hay incluso investigación médica específica sobre la mejora de la salud de los vasos sanguíneos debida a la regulación oxidativa de la lipoproteína de baja densidad.
- Algunos antioxidantes de polifenol, como el resveratrol, inhiben el inicio y/o crecimiento de tumores de mama.
- Se han atribuido muchos otros efectos beneficiosos para la salud al consumo de alimentos ricos en antioxidantes polifenólicos. Entre estos efectos beneficiosos están el retraso en la aparición de arrugas en la piel.

Según Gonzales G, en estudios realizados en la Universidad Cayetano Heredia a un grupo de 60 personas, distribuidas en 6 grupos, durante 12 semanas se les administró caigua (cápsulas), causando una reducción del colesterol total (18,3%), de la LDL colesterol (23%) y de HDL colesterol en un (42%), asimismo redujo también los niveles de triglicéridos.³¹

En la tabla N° 12 podemos observar la variación porcentual del tratamiento durante las 5 semanas tanto de resveratrol y atorvastatina con el grupo control positivo (ratas hipercolesterolémicas), en el cual se evidencia que el grupo que presentó mayor eficacia en la disminución de colesterol total fue el grupo patrón (atorvastatina 10 mg), esto debido a que la atorvastatina es un fármaco

hipolipemiante de efectividad comprobada que pertenece al grupo de las estatina que son los compuestos más eficaces y mejor tolerados para tratar dislipidemia.⁴⁹ Se ha sugerido que es el más potente del grupo de las estatinas, y es bastante recomendada para el tratamiento de pacientes que tiene antecedentes de cardiopatías, también para diabéticos con dislipidemias. El cual tiene como mecanismo de acción la inhibición competitiva reversible de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (MG-CoA) que cataliza la conversión de HMGC_oA a mevalonato que por medio de una cascada de reacciones se transforma en colesterol. (Mercado y col).⁵³

Tomas *et al.* Realizaron estudios con 21 pacientes dislipidémicos pero sin aterosclerosis, que recibieron un tratamiento de atorvastatina (20 mg/día), a corto plazo 3 meses y observaron una mejora de perfil lipídico, así mismo la función microvascular coronaria.⁷²

Respecto a los niveles de HDL colesterol, se espera un efecto contrario a los demás índices dislipidémicos (colesterol, LDL, TG), ya que se espera que este valor se incremente, reduciéndose así el riesgo cardiaco. Como podemos observar el tratamiento con el que se obtuvo un mayor incremento de colesterol HDL (+85%) es el del grupo tratado con resveratrol a dosis de 20 mg/kg, seguido del grupo tratado con resveratrol a dosis de 10 mg/kg que se incrementó en (+55.6%), mientras que el grupo que recibió atorvastatina solo alcanzó un incremento de (+18.9%).

Sobre el efecto de los niveles de LDL colesterol, el tratamiento que logro una mayor reducción es el grupo que recibió resveratrol a dosis de 20 mg/kg logrando una reducción de hasta (-42.9%), seguido del grupo tratado con atorvastatina (-30%).

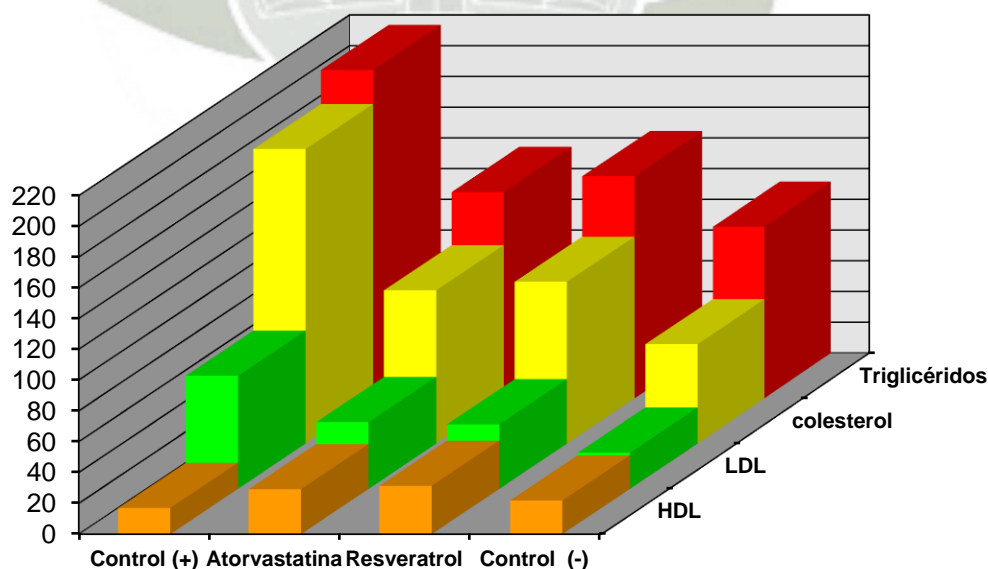
TABLA N° 12

Variación porcentual del tratamiento durante 5 semanas con resveratrol y atorvastatina sobre el perfil lipídico de ratas con dislipidemia inducida.

GRUPOS DE ESTUDIO	Resveratrol (1da dosis) 10mg/Kg	n	PARAMETROS DEL PERFIL LIPIDICO			
			Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
	Resveratrol (2da dosis) 20mg/Kg	6	-30.4	+55.6	-27.4	-10.5
	Resveratrol (2da dosis) 20mg/Kg	6	-39.9	+85.2	-42.9	-22.9
	Atorvastatina (Patrón)	6	-44.3	+18.9	-40.9	-13.8

FIGURA N° 6

Efecto comparativo del tratamiento durante 5 semanas con resveratrol y atorvastatina sobre el perfil lipídico de ratas con dislipidemia inducida.



CONCLUSIONES

Del presente trabajo realizado para evaluar el efecto hipolipemiante de la administración de resveratrol a dos diferentes dosis se concluye que:

- La administración diaria por vía oral de colesterol a dosis de 62.5 mg/kg de peso en ratas normales durante un periodo de 4 semanas, produjo la hipercolesterolemia.
- Se demostró que la administración de resveratrol a dosis de 10 y 20 mg redujo significativamente el peso en las ratas, siendo la dosis de 20 mg con la que se tuvo un mejor resultado.
- Se demostró que la administración de resveratrol a dosis de 10 y 20 mg redujo significativamente los niveles de colesterol total, LDL colesterol, e incremento los niveles HDL colesterol, siendo la dosis de 20 mg con la que se tuvo un mejor resultado.
- Se demostró que la administración de atorvastatina empleada como patrón hipocolesterolémico, tuvo un mejor efecto en la reducción de los niveles de colesterol total y triglicéridos, sin embargo el resveratrol a dosis de 20 mg/kg obtuvo mejores resultados en el incremento de los niveles de HDL colesterol.
- La dosis de 20 mg/kg de resveratrol, es la que presentó un mejor efecto hipolipemiante confirmado con la disminución del perfil lipídico
- Se determinó que el menor tiempo de recuperación de los valores normales del perfil lipídico fue de 28 días de tratamiento.

SUGERENCIAS

1. Se recomienda realizar estudios de toxicidad a largo plazo ya que es sumamente importante establecer si existe o no un margen de seguridad y riesgo para las personas que hacen uso de resveratrol por periodos muy prolongados.
2. Difundir los datos obtenidos en el tema de investigación a la población ya que es un aporte importante de como sobrellevar la hiperlipidemia.



BIBLIOGRAFIA

- 1) Alarcón de la Lastra C, Villegas. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: As an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications: *Mol nutr food re* 2005; 49; 405-430.
- 2) Arrate Lasa E. Efecto Ácido Linoleico Conjugado y Resvetratrol: Sobre el metabolismo de los triglicéridos y la adiposidad. España: Universidad del país Vasco; 2011.
- 3) Arroyo J, Raez E, Rodríguez M, Chupitas V, Burga J, De La Cruz W, *et al.* Reducción del colesterol y aumento de la capacidad antioxidante por el consumo crónico de maíz morado (*Zea mays*) en ratas hipercolesterolémicos. *Rev. Perú Med Exp. Salud pública* 2007; 24(2): 157-162.
- 4) Augusto Vicuña R. Gemfibrozilo versus aceite de Sacha Inchi en la reducción de niveles de triglicéridos séricos en *Rattus rattus varalbinus*. *Act med Per.* 2012; 29 (2): 85-88.
- 5) Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepc.)*. 2006; 494: 161-172.
- 6) Ayala RP, Fernández-Pardo J, Flores I, Cascales AI, Gutiérrez C, Valdez M, *et al.* Modelos animales experimentales de enfermedad de hígado graso y síndrome metabólico. *An. Vet. Murcia.* 2008; 24: 5-16
- 7) Bahran A, Dllshad KM, Shanll MS, Celindo L. Consumption lowers serum LDL-cholesterol and lipoprotein (a) concentration post-menopausal women. *Nutrition Res.* 1998; 18: 1203-1214.
- 8) Baur JA. Therapeutic potential of resvratrol: the in vivo evidence. *Nat rev drug discov* 2006; 5: 493-506.
- 9) Bernard Henry J. Diagnóstico y tratamiento clínicos. 9a. Ed. Barcelona–España: Ediciones científicas y técnicas; 1994. p. 195.
- 10) Bhagavan NV. Bioquímica. 2a. Ed. D.F. - México: Interamericana; 1983. p. 669-815.
- 11) Blumel M. Factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de mujeres de edad media. 13a. Ed. Chile: *Rev. Méd;* 2006. p. 40.

- 12) Brito B. Efecto de la atorvastatina como la droga inhibidora de la síntesis de colesterol sobre el desarrollo de la uveítis inducido por un polisacárido en conejos [tesis]. Venezuela: Universidad Central; 2003.
- 13) Campos Florian J. Efecto hipolipidemico del extracto acuoso de las hojas de *Artocarpus Altils* “árbol del pan” en *Rattus norvegicus* con hiperlipidemia inducida. Rev. Científica de la Universidad de Trujillo. 2013; 4 (4): 275-281.
- 14) Cavaller V. Análisis de la producción científica y de patentes en el caso del tratamiento del resveratrol. Quic&Vect1. 2008; 1: 19 – 53.
- 15) Cucciolla V, Borriello HA, Oliva A. Galletti P, Zappia V, Della Ragione F. Resveratrol: From Basic Science to the Clinic. Cell Cycle 2007; 6: (20), 2495 – 2510.
- 16) Davison M, Maki K, Kong J, Dugan L, Torri S, Hall H, et al. Longterm effects of consuming foods cotaining psyllium seed husj on serum lipids in subjects with hypercholesterolemia. Am J clin Nutr. 1998; 67: 367-376.
- 17) Díaz J, Fernández del Barrio MT, Paredes F. Aspectos básicos de bioquímica clínica. 1ª Ed. España: Ediciones Díaz Santos SA; 1997.
- 18) Espinoza M, Pazos G. Fisiopatología de la dislipidemia del paciente obeso. Puebla-México. Universidad Autónoma de Puebla. Tesina. 2007.p. 26-41.
- 19) Fattorusso V. Ritter O. Vademécum Clínico Del Diagnóstico Al Tratamiento. 9a Ed. Buenos Aires-Argentina: Ateneo; 2001.
- 20) Fito CM. Efectos antioxidantes del aceite de oliva y de sus compuestos fenólicos. [tesis doctoral]. Barcelona: Departamento de medicina, Universidad Autónoma de Barcelona; 2003.
- 21) Flórez JJ, Freijanes. Farmacología humana. 4a. Ed. Barcelona-España: Masson. 2003; p. 66.
- 22) Foy E. *Smallanthus Sanchifolius* (Llacon o Yacon) En el tratamiento de Hiperlipoproteinemias e hipercolesterolemia inducida en ratas albinas. Rev. Fac. Med. Hum.Universidad Ricardo Palma. Facultad de Medicina Humana. 2005; 5 (1.): 27 -31.
- 23) Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. Lancet 1993; 341: 1103-1104.
- 24) Fremont L. Biological effects of resveratrol. Life Sci 2000; 66 (8): 663-670

- 25) Fuentes A, Castiñeiras MJ, Queralto JM. Bioquímica clínica y patología molecular. 21ª Ed. España: Editorial Reveté SA; 1998.
- 26) Garcia Gutierrez G. Garduño- Siciliano L. Beltran Orosco M. Evaluación del efecto hipolipemiante de los extractos de la semilla de chía (*Salvia Hispanica L.*) en ratones con dieta normolipidémica e hipercolesterolemica; 2012.
- 27) Gilberto A, Mauricio A, Interpretación Clínica Del Laboratorio. 6a. Ed. Bogotá-Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2000. p. 120-121.
- 28) Goldstein JL, Brown MS. In: Stanbury JB. The metabolic basis of inherited diseases. 5ta Ed. España: Editorial Mc Graw Hill; 1984. p. 67.
- 29) Gómez Gerique J. Lipoproteínas Plasmáticas. Barcelona – España: Boehringer. Mannheim S.A; 1988. p. 64.
- 30) Gonzales de Mejía E. El efecto quimio protector del té y sus compuestos. [tesis doctoral].Caracas: Alan; 2003. 53: 2-8.
- 31) Gonzales, G. Maca de la tradición a la ciencia Instituto de Investigaciones de la altura. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2006; p. 230.
- 32) Guzman J, Malonne H, Atassi GA. Reappraisal of the Potential Chemopreventive and Chemotherapeutic Properties of Resveratrol. Carcinogenesis. Oxford Journal. 2001; 22; 1111-1117.
- 33) Harrison G, Oyhara Y. Physiologic consequences of increased vascular oxidant stress in hypercholesterolemia and atherosclerosis implication for impaired Vasomotion. Am J Cardiol. 1995; 75: 75b-81b.
- 34) Henry J. El laboratorio en el diagnóstico clínico. 20ª Ed. 2005.
- 35) Jackson K, Taylor G, clohessy A, Lluff J, Thomas C. The effect of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentrations in middle-aged men and women. Br J Nutria. 1999; 82: 23-30
- 36) Jeandet P, Bessis R, Gautheron B. The production of resveratrol (3, 5, 4-trihydroxystilbene) by grape berries in different developmental stages. Am J EnolVitic. 1991; 42: 41-65.
- 37) Jeandet P, Bessis R, Gautheron B. The production of resveratrol (3, 5, 4-trihydroxystilbene) by grape berries in different developmental stages. Am J Enol Vitic. 1991; 42: 41-6.

- 38) Joan C, Botet Montoya. Efectos antioxidants del aceite de olive y de sus compuestos fenólicos. [tesis doctoral]. 2003.
- 39) Kollman, Rohm. Bioquímica texto y atlas.3ª Ed. Madrid-España: Mc Graw-Hill. Interamericana; 2003. p. 172.
- 40) Lago f. Dislipidemias. Guías clínicas de dislipidemias 2004; 4.
- 41) Lee J, Chae K, Há J, Park B, Le H, Jeong S, et al. Regulation of obesity and lipid disorders by herbal extracts from morus alba, melissaofficinalis, and artemisia capillaries in high-fat diet-induced obese mice. Journal of ethnopharmacology. 2008; 115: 263-270.
- 42) Lehninger AL, Bioquímica, 1ª Ed. Barcelona – España: Editorial Omega; 1984. p303-320.
- 43) Leighton F, Miranda –Rottmanny S, Urquiaga IA. Central role of ENOS in the protective effect of wine against metabolic síndrome. Cell biochem func. 2006; 24: 291-298.
- 44) Levano Salazar M. Efecto de la Inulina Extraído de la Raiz de Cichoriumintybus L. sobre perfil lipídico en ratas dislipidemicas, [tesis doctoral]. 2012.
- 45) Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velasquez Farmacología Basica y Clinica. 18a Ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana. 2008: p. 455-475.
- 46) Lorenzo P, González A, Leza J, Lizasoain I, Moro M, Portolés A. Velasco farmacología clínica y terapéutica médica.1ª. Ed. Madrid– España: Mc Graw-Hill. Interamericana; 2004: p.455.
- 47) Loy S, Rafael S, René Delgado. Vimang, un potencial protector de la peroxidación lipídica en lipoproteínas de baja densidad. [tesis doctoral]. 2012
- 48) MA Navarro, Arbonés JM, Acín, R, Carnicer AJ, Sarría, J, Surra C.et al. Animales de experimentación utilizados como modelos en la investigación de la arteriosclerosis. 2005.
- 49) Mahley R, Bersot T, Goodman & Gilman. Farmacoterapia para hipercolesterolemia y dislipidemia. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10^{ma} ed. Mac Graw Hill editor. 2001; 36(1): p. 983-1015.

- 50) Malaga G, Zeballos P, Lazo M, Huayanay C. Elevada frecuencia de dislipidemia y glucemia basal alterada en una población peruana de altura, [tesis doctoral]. 2010.
- 51) Martinez-Flores S, Gonzales J, Culebras J. y Tuñón J. Los y flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nurt Hosp.* 2002; 17(6): 271-278.
- 52) Meng X, Aliakal P, Lu H, Lee MJ, Yang Cs. Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after ingestion of compounds and grape juice. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 935-942.
- 53) Mercado M, Urencio M, Ramírez F, Domínguez I. Efecto de la esteatosis hepática en el resultado de reconstrucción de vía biliar por lesión iatrogénica. Dirección de cirugía, instituto nacional de ciencias médicas y nutrición “Salvador Zubiran”. México DF. 2010; 78 (2); 145-150.
- 54) Merck Sharp & Dohme. Manual Merck De Información Medica General
- 55) Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP, Smith JJ, Gagne DJ, Et Al. Small Molecule activators of sirt1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature.* 2007; 450:712-716.
- 56) Montgomery R, Dyer RL, Conway TW, Spector AN, *Bioquímica Médica., Barcelona–España:Editorial Salvat;1980. p. 418-430.*
- 57) Muñoz M, Márquez ME, Carrizales MS, Sutil de Naranjo R, Gómez R, Khlaid Y, et al. Possible antioxidant effects of atorvastatin in hyperlipidemic individuals. Universidad de Carabobo.
- 58) OMS. Estadísticas sanitarias mundiales. Ginebra Suiza, 2014.
- 59) Oré R, Mayorca J, Valdivieso R, Ronceros G, Ruez E, Duran J, Huerta D. Efectos adversos de la maca y atorvastatina en hígado de ratas hipercolesterolemicas, 2004.
- 60) Ore Sifuentes MR. Efecto hipolipémico y antioxidante de *Lepidium meyenii* Walp en ratas. 2008.
- 61) Ramón Estruch MD, Salas Salvado J, Covas M, Corella D, Aros F. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. 2013
- 62) Rivera Soria L. Efecto de polifenoles de la dieta en el modelo experimental de síndrome metabólico de rata Zucker, 2009.

- 63) Rossane Serafim Matos LA, Villela B, Brandão P, Guilherme Winte, *et al.* Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. 2012.
- 64) Ruiz Rosso L, Pérez Olleros L, Requejo A. El Exxenterol, un extracto poli fenólico natural de fibra vegetal insoluble con un potente efecto de reducción de los valores séricos de colesterol. Departamento de nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Rev. Cient. Del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Schironia. 2003(2): 5-9.
- 65) Sandoval M, Okuhama NN, Angeles FM, Melchor VV, Condezo LA. Lao J. Antioxidant activity of the cruciferous vegetable maca (*Lepidiummeyerii*). 2002.
- 66) Sans Menedez S. Enfermedades cardiovasculares, Institut d' Estudis de la Salut. Barcelona. 2012.
- 67) Sautter C, Denardin S, Alves A, Mallmann C, Penna N. Determinación de resveratrol en saucos de uva. Brazil 2005.
- 68) Schneider C. Vademécum Farmacológico Ecuatoriano. 1^a. Ed. Quito Ecuador. Editorial Lexus; 2004. p. 338.
- 69) Soleas GJ, Angelini M, Grass L, Diamandis EP, Goldberg DM. Absorption of trans-resveratrol in rats. *Methods enzymol* 2002,335:145-154
- 70) Stewart JR, Artime MC, Brian CA. Resveratrol: A candidate nutritional substance for prostate cancer prevention. *J Nutr.* 2003; 133: 2440-2443.
- 71) Tillan J. “Efecto hipolipemiente de Aloe Vera Revista Cubana Plant Med, 2005; 10 (3-4).
- 72) Tomas J, Moya J, Campuzano R, Barrios V, Megias A, Ruiz S, *et al.* Determinación no invasiva del efecto de atorvastatina en la microvasculatura coronaria y la función endotelial periférica de pacientes dislipémicos. *Rev. Esp Cardiol*; 2004. 57: 909 – 915.
- 73) Tome Carnero JT. Efectos de un Extracto de Uva Enriquecido en Resveratrol en Perfil Aterogénico, Inflamatorio y Fibrinolítico de Pacientes en prevención cardiovascular. Evidencia en marcadores y expresión genérica en dos ensayos clínicos aleatorios de un año, 2013.

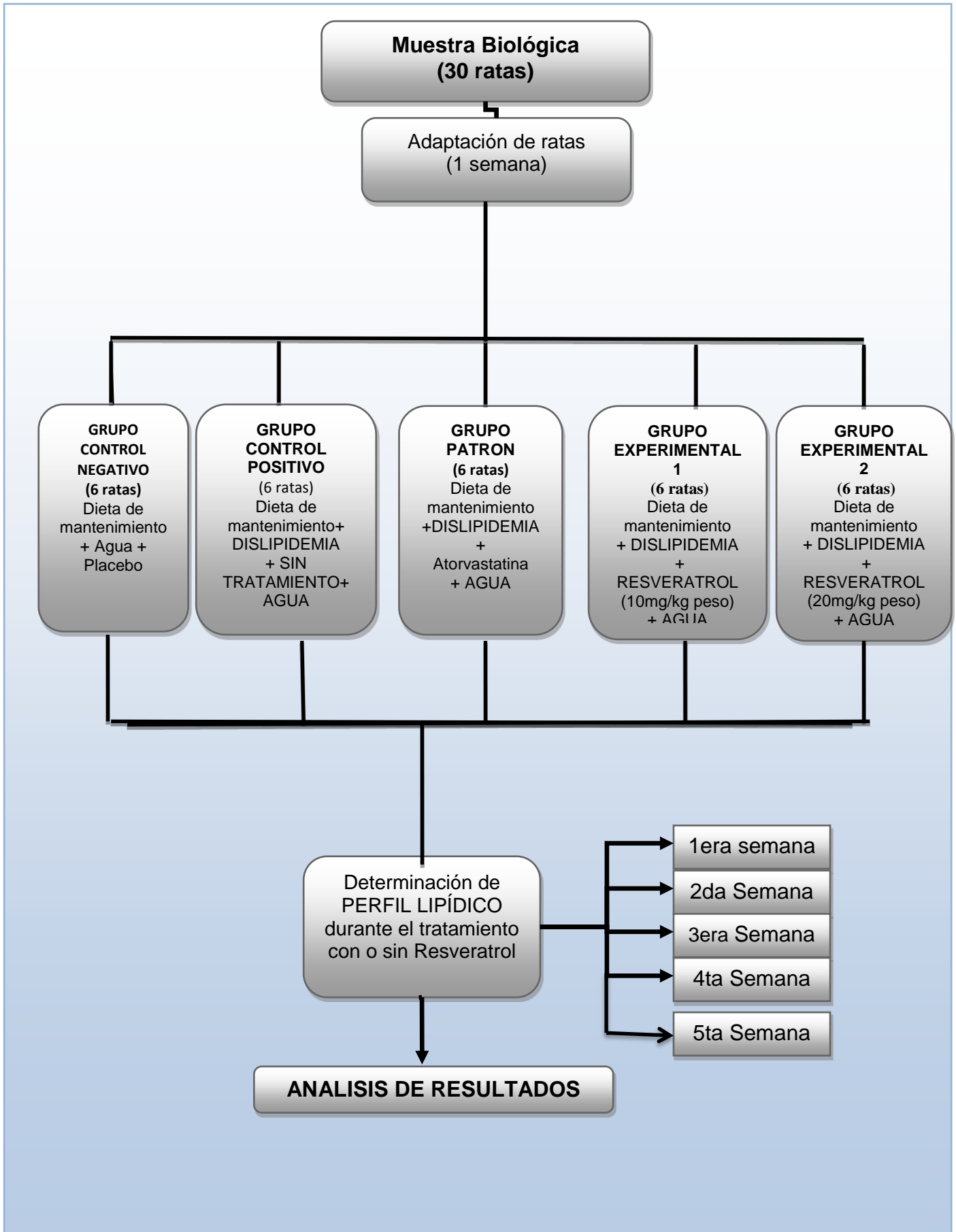
- 74) Valdez W, Ramos W, Miranda J. Análisis de la situación de salud del Perú, Dirección general de epidemiología. 1ª Ed, 2010.
- 75) Velasco A, Farmacología clínica y terapéutica médica, 1ª Ed. Madrid-España, Mc Graw-Hill. Interamericana; 2004. p253.
- 76) Zini R, Marin C, Bertelli A, Tillement JP. Effects of Resveratrol On The Rat Brain Respiratory Chain .Drugs Exp. Clin. Res 1999; 25: 87-97.





ANEXOS

1. MODELO EXPERIMENTAL / DISEÑO DE ESTUDIO



2. MATERIAL DE ESTUDIO



3. ACONDICIONAMIENTO Y ACLIMATACION DE LOS ANIMALES DE ESTUDIO



4. INDUCCION DE HIPERLIPIDEMIA, PREPARACION DE SUSPENSION DE COLESTEROL EN GOMA TRAGACANTO AL 2%.



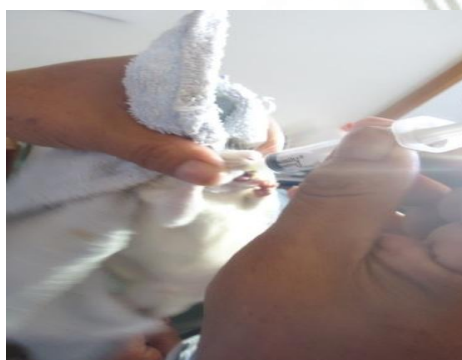
5. PREPACION DE LA SUSPENSIÓN DE ATORVASTATINA.



6. MEDICIONES DEL PESO CORPORAL DE RATAS.



7. ADMINISTRACIÓN DE LAS DOSIS DE ATORVASTATINA Y RESVERATROL, EN RATAS



8. DETERMINACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO DE RATAS



**9. CUADRO DE LOS PESOS (g) DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO DURANTE
LAS 5 SEMANAS**

Control (-)	basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta
1	286	308	295	280	274	284
2	290	312	284	307	270	313
3	294	292	294	289	295	302
4	303	274	279	298	304	294
5	278	304	302	283	297	270
6	267	299	271	287	290	317
Promedio	286,33	298,08	287,42	290,67	288,33	296,67
Desvest	12,60	13,92	11,48	10,09	13,49	17,82
Control (+)	basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta
1	291	312	301	328	378	413
2	281	315	341	352	369	395
3	300	311	334	388	396	388
4	281	291	322	324	420	444
5	299	296	304	373	431	393
6	273	315	333	361	389	429
Promedio	287,50	306,67	322,50	354,33	397,17	410,33
Desvest	10,91	10,44	16,67	25,08	24,06	22,46
Exp. 1	basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta
1	280	271	298	340	328	402
2	297	320	317	313	343	371
3	302	306	295	322	361	367
4	304	297	341	328	367	374
5	280	276	318	289	341	409
6	288	316	289	348	379	354
Promedio	291,83	297,67	309,67	323,33	353,17	379,50
Desvest	10,70	20,42	19,41	20,95	19,00	21,38

Exp. 2	basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta
1	287	286	328	345	327	356
2	299	300	315	311	324	325
3	283	310	318	343	318	297
4	306	288	270	307	331	347
5	279	266	276	316	278	363
6	276	304	318	296	359	327
Promedio	288,33	292,33	304,17	319,67	322,83	335,83
Desvest	11,79	15,87	24,61	19,98	26,18	24,38
Patrón	basal	1ra	2da	3ra	4ta	5ta
1	270	287	304	281	312	354
2	291	302	309	299	311	289
3	267	309	318	316	288	307
4	285	286	288	323	299	341
5	269	289	264	316	340	351
6	276	275	279	287	342	333
Promedio	276,33	291,33	293,67	303,67	315,33	329,17
Desvest	9,71	12,21	20,30	17,27	21,74	25,90