

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, BIOQUÍMICAS
Y BIOTECNOLÓGICAS**

PROGRAMA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**EFEECTO HIPOLIPEMIANTE DEL ALGA MACROCYSTIS
PYRIFERA “ARACANTO” EN RATTUS NORVEGICUS
VARIEDAD WISTAR “RATA” AREQUIPA-2013**

**TRABAJO DE TESIS PRESENTADO POR LA
BACHILLER EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA.**

VALDIVIA TEJADA, LAURA ALEJANDRA

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

ASESOR: JOSÉ VILLANUEVA SALAS, PH D

AREQUIPA-PERÚ

2013

DEDICATORIA

Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

Emilio y Roxana

A mis maestros que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas paginas de mi tesis.

A tu paciencia y comprensión, preferiste sacrificar tu tiempo para que yo pudiera cumplir con el mío. Por tu bondad y sacrificio me inspiraste a ser mejor para tí, ahora puedo decir que esta tesis lleva mucho de tí, gracias por estar siempre a mi lado.

Michelle.

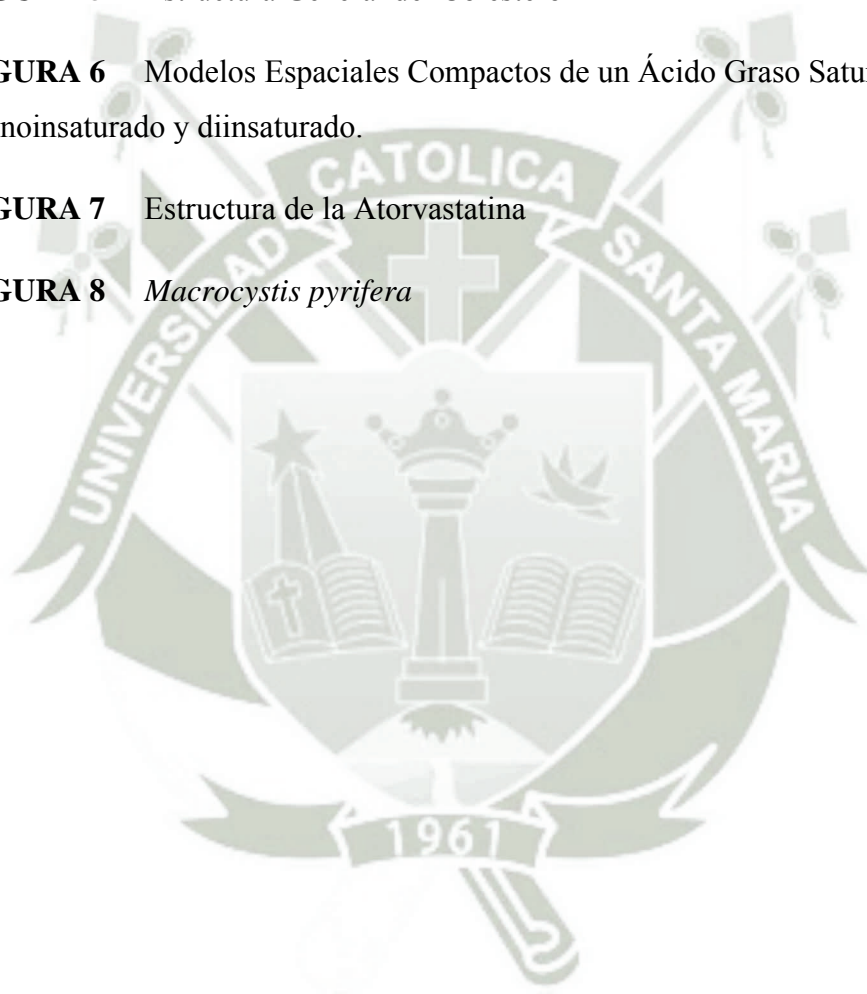
ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
HIPÓTESIS	4
CAPÍTULO I	5
1. MARCO TEÓRICO	5
1.1 Perfil Lipídico	5
1.2 Lipoproteínas	6
1.2.1 Estructura de las Lipoproteínas	7
1.2.2 Metabolismo de las Lipoproteínas	8
1.2.3 Clasificación de las Lipoproteínas	8
1.2.4 Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL)	10
1.2.5 Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL)	11
1.2.6 Colesterol	12
1.2.7 Triacilgliceroles	13
1.3 Trastorno en el Metabolismo de los Lípidos	15
1.3.1 Dislipidemia	15
1.3.2 Aterosclerosis	16
1.3.3 Accidente Cerebrovascular	16
1.4 Atorvastatina	17
1.5 <i>Macrocystis pyrifer</i> L. (ARACANTO)	18
1.5.1 Identificación Taxonómica de <i>Macrocystis pyrifer</i> L.	19
1.5.2 Composición Media de <i>Macrocystis pyrifer</i> L.	21
1.5.3 Características y Propiedades Farmacológicas de <i>Macrocystis pyrifer</i>	26
1.5.4 Utilidades de <i>Macrocystis pyrifer</i> L.	28
CAPÍTULO II	30
2. MATERIALES Y MÉTODOS 2	30

2.1	Equipos, Material de Laboratorio y Reactivos.....	30
2.2	Recolección del Alga <i>Macrocystis pyrifera</i>	31
2.3	División de Grupos Experimentales	31
2.4	Ámbito de Trabajo	32
2.5	Etapas de Experimentación	33
2.5.1	Estandarización	33
2.5.2	Inducción a la Hiperlipemia Experimental	33
2.5.3	Etapas de procesado y administración de la solución de alga <i>Macrocystis pyrifera</i>	33
2.5.4	Obtención de la muestra	34
2.6	Métodos Enzimáticos para la Determinación de Colesterol y Lípidos	35
2.6.1	Determinación del Colesterol Total	35
2.6.2	Determinación de HDL Colesterol	36
2.6.3	Determinación de Triglicéridos	37
2.6.4	Determinación de LDL Colesterol	38
2.8	Tratamiento Estadístico	39
CAPÍTULO III		40
RESULTADOS Y DISCUSIÓN		40
CAPÍTULO IV		60
CONCLUSIONES		60
CAPÍTULO V		61
RECOMENDACIONES		61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		62
ANEXOS		66

ÍNDICE DE FIGURAS

- FIGURA 1** Estructura de la Lipoproteína
- FIGURA 2** Clasificación de las Lipoproteínas
- FIGURA 3** Estructura de la Lipoproteína de Alta Densidad
- FIGURA 4** Estructura de la Lipoproteína de Baja Densidad
- FIGURA 5** Estructura General del Colesterol
- FIGURA 6** Modelos Espaciales Compactos de un Ácido Graso Saturado, Monoinsaturado y diinsaturado.
- FIGURA 7** Estructura de la Atorvastatina
- FIGURA 8** *Macrocystis pyrifera*



ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 Interacción entre tratamiento y tiempo de evaluación para colesterol total.

GRÁFICO 2 Interacción entre tratamiento y tiempo de evaluación para Triglicéridos

GRÁFICO 3 Interacción entre tratamiento y tiempo de evaluación para HDL

GRÁFICO 4 Interacción entre tratamiento y tiempo de evaluación para LDL

GRÁFICO 5 Áreas bajo la curva entre los diferentes tratamientos para colesterol total

GRÁFICO 6 Áreas bajo la curva entre los diferentes tratamientos para Triglicéridos

GRÁFICO 7 Áreas bajo la curva entre los diferentes tratamientos para HDL-colesterol

GRÁFICO 8 Áreas bajo la curva entre los diferentes tratamientos para LDL-colesterol

ÍNDICE DE TABLAS

- TABLA 1** Lipoproteínas del Metabolismo Lipídico
- TABLA 2** Proteínas, Lípidos y Cenizas de *Macrocystis pyrifera*
- TABLA 3** Composición Aminoacidica de *Macrocystis pyrifera*
- TABLA 4** Contenido de Tocoles de *Macrocystis pyrifera*
- TABLA 5** Contenido de Carotenoides *Macrocystis pyrifera*
- TABLA 6** Concentración de Polifenoles de *Macrocystis pyrifera*
- TABLA 7** Contenido de Minerales y Vitaminas de *Macrocystis pyrifera*
- TABLA 8** Efecto de *Macrocystis pyrifera* sobre los niveles de Colesterol Total en ratas de experimentación después de ser inducidas a una hiperlipidemia por un periodo de 45 días
- TABLA 9** Efecto de *Macrocystis pyrifera* sobre los niveles de Triglicéridos en ratas de experimentación después de ser inducidas a una hiperlipidemia por un periodo de 45 días
- TABLA 10** Efecto de *Macrocystis pyrifera* sobre los niveles de HDL en ratas de experimentación después de ser inducidas a una hiperlipidemia por un periodo de 45 días
- TABLA 11** Efecto de *Macrocystis pyrifera* sobre los niveles de LDL - Colesterol en ratas de experimentación después de ser inducidas a una hiperlipidemia por un periodo de 45 días
- TABLA 12** MANOVA para interacción tratamientos tiempos de evaluación de niveles de colesterol total.
- TABLA 13** MANOVA para interacción tratamientos tiempos de evaluación de niveles de Triglicéridos
- TABLA 14** MANOVA para interacción tratamientos tiempos de evaluación de niveles de HDL

TABLA 15 *MANOVA para interacción tratamientos tiempos de evaluación de niveles de LDL*

TABLA 16 *Áreas Bajo la Curva de Diferentes Tratamientos para el Colesterol Total*

TABLA 17 *Áreas Bajo la Curva de Diferentes Tratamientos para Triglicéridos*

TABLA 18 *Áreas Bajo la Curva de Diferentes Tratamientos para el HDL – Colesterol*

TABLA 19 *Áreas Bajo la Curva de Diferentes Tratamientos para el LDL – Colesterol*



RESUMEN

En el presente trabajo se investigó el efecto de *Macrocystis pyrifera* L. sobre los niveles plasmáticos de Colesterol Total, lipoproteínas de alta densidad (del inglés *High density lipoprotein*) HDL Colesterol, Triglicéridos, Lipoproteína de baja densidad (del inglés *Low-density lipoprotein*) LDL Colesterol en la hiperlipidemia experimental en ratas durante 15, 30 y 45 días para lo cual se utilizó, 20 ratas adultas entre 7 -12 meses de edad aparentemente sanas, con pesos que fluctuaron entre 230 g a 280 g. Las cuales fueron divididas en 4 grupos de 5 animales cada uno. El primer grupo recibió dieta rica en colesterol y agua se le consideró grupo control negativo, El segundo grupo recibió dieta rica en colesterol y solución de *Macrocystis pyrifera* a la dosis de 0.8 mg/Kg/día, al tercer grupo se le administró dieta rica en colesterol y solución de *Macrocystis pyrifera* a la dosis de 1.6 mg/Kg/día, al cuarto grupo se le administró dieta rica en colesterol y una solución de Atorvastatina a dosis de 0.06 mg/Kg/día al cual se le consideró como grupo control positivo. Las concentraciones y dosis fueron determinadas por estudios experimentales preliminares.

Previamente se estandarizaron las condiciones de alimentación y ambientación las que se realizaron 15 días anteriores a la experimentación. La determinación de los parámetros bioquímicos señalados se llevó a cabo mediante el método Enzimático Valtek Diagnostics, efectuándose los controles durante 4 semanas consecutivas, luego de alcanzar el estado hiperlipidémico. Los datos se analizaron con ANOVA, MANOVA Y ABC a los 15, 30 y 45 días.

La solución de *Macrocystis pyrifera* a las dosis de 0.8 mg/Kg/día y 1.6 mg/Kg/día produjo una disminución significativa en los niveles séricos de Colesterol Total, LDL - Colesterol y Triglicéridos, no obteniendo los mismo resultados para los niveles de HDL - Colesterol teniendo un aumento significativo en sus valores, a lo largo de 15 días de experimentación, Por lo cual se concluye que el alga *Macrocystis pyrifera* tiene efectos significativos sobre la hiperlipidemia producida en ratas.

Palabras Claves: *Niveles plasmáticos, Hiperlipidemia, Hiperlipidémico.*

ABSTRACT

In this study we investigated the effect of *Macrocystis pyrifera* L. on plasma levels of total cholesterol , high density lipoprotein (English *High density lipoprotein*) HDL cholesterol , triglycerides , low density lipoprotein (the English *Low -density lipoprotein*) LDL cholesterol in experimental hyperlipidemia in rats for 15 , 30 and 45 days for which it was used , 20 adult rats from 7 -12 months old apparently healthy , with weights ranged from 230 g to 280 g . Which were divided into 4 groups of 5 animals each. The first group received cholesterol diet and water which was considered the negative control group , the second group received cholesterol diet and *Macrocystis pyrifera* solution at a dose of 0.8 mg / kg / day, the third group was given cholesterol diet and *Macrocystis pyrifera* solution at the dose of 1.6 mg / Kg / day, the fourth group was given a high-cholesterol diet and a solution of atorvastatin dose of 0.06 mg / kg / day which was regarded as positive control group . Concentrations and doses were determined by preliminary pilot studies .

Previously standardized feeding conditions and atmosphere which made 15 days prior to experimentation. The determination of biochemical parameters was marked out by the method VALTEK Enzyme Diagnostics , carrying out the controls for 4 consecutive weeks after reaching the hyperlipidemic .

Data were analyzed using ANOVA, MANOVA Y ABC at 15, 30 and 45 days.

Macrocystis pyrifera solution at doses of 0.8 mg / kg / day and 1.6 mg / kg / day produced a significant decrease in serum total cholesterol, LDL - cholesterol and triglycerides , not getting the same results for the levels of HDL - Cholesterol taking a significant increase in its values , over 15 days of experimentation , for which it is concluded that the alga *Macrocystis pyrifera* has significant effects on hyperlipidemia in rats produced .

Keywords: plasma levels, hyperlipidemia, hyperlipidemic.

INTRODUCCIÓN

La alteración del perfil lipídico es considerado actualmente, un importante problema de salud pública, que tiende a incrementarse a medida que la población envejece y desarrolla factores de riesgo conocidos como hábitos alimentarios inadecuados generados por los avances tecnológicos; la tendencia al sedentarismo; y la publicidad, como promotor del consumismo innecesario, que conduce indudablemente a obesidad, y son producto de una acelerada urbanización e industrialización.²⁷

Está sólidamente demostrado que existe una relación entre el nivel de colesterol en el plasma sanguíneo y la probabilidad estadística de padecer un infarto al miocardio.¹⁰

Durante las últimas décadas, la mortalidad por enfermedades del corazón ha mostrado un incremento constante, de la misma manera, la OMS señala que la causa número uno de muerte a nivel mundial son las enfermedades cardiovasculares, donde los ataques cardíacos representan 70 % del total de muertes. Existen pruebas epidemiológicas que relacionan la hipercolesterolemia prolongada con la aparición de la aterosclerosis, el cual es un trastorno en el que se depositan placas de material graso en las paredes de las arterias de mediano y gran calibre, lo cual produce una disminución u obstrucción del flujo sanguíneo, en donde se desarrollan ateromas o placas ateroscleróticas.⁷ La hipercolesterolemia consiste en valores sanguíneos anormalmente elevados en grasas (colesterol, triglicéridos o ambos). Su origen puede ser por predisposición genética o desarrollarse por factores de riesgo como: tabaquismo, hipertensión, diabetes, edad avanzada, niveles elevados de estrógenos y sedentarismo.²⁷

El tratamiento para la hipercolesterolemia comprende dieta, corrección de factores de riesgo y utilización de fármacos, además actualmente existe la tendencia de emplear productos naturales.¹⁰

Según la OMS desde 1980, la obesidad se ha más que doblado en todo el mundo. En 2008, 1400 millones de adultos (de 20 y más años) tenían PL elevado. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. El 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la

obesidad cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal. En 2010, alrededor de 40 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso.

Macrocystis pyrifera es una *heterokontophyta*, presenta una distribución bipolar. Habita las costas del Pacífico de América del Norte (México, norte de Baja California y Alaska) y del Sur (desde Lima hasta el Cabo de Hornos);^{2,4} Sur de África, Australia, Nueva Zelanda, Noruega, Escocia, Japón y Corea. En el Perú, los mayores registros se encuentran en la zona centro y sur de nuestro litoral.⁴ Habitan preferentemente aguas calmas y frías con temperaturas de 15°C o inferiores; y viven fijas a fondos rocosos entre 6 a 20 m de profundidad, llegando a colonizar grandes extensiones de sustrato formando densos bosques submareales.²

Esta especie es un recurso que se extrae artesanalmente con fines de exportación. En el mercado internacional, se le emplea en la industria de los alginatos, las cuales son gomas con propiedades espesantes, estabilizantes, emulsificantes o gelificantes que se usan ampliamente en la industria alimenticia, farmacéutica, cosmética, papelera, textil, entre otras.⁴ Asimismo, es utilizada como alimento para el hombre, forraje para animales, en la agricultura y en farmacología por su elevado contenido de vitaminas A, B, E y D.² Se utiliza en productos de spa, como máscaras, sales hidratantes, y baños de agua.³⁰

Mundialmente, la incidencia incrementada de individuos que padecen Perfil lipídico, ha elevado el costo del tratamiento médico. De lo anterior se deduce, que es imperiosa la necesidad de implementar estrategias que conduzcan a prevenir esta epidemia global emergente.³⁵

Dado la importante repercusión en la salud presente y futura de esta patología, junto al interés que suscita actualmente en la comunidad científica, se considera importante realizar este estudio, ya que en la literatura investigada se le da otro tipo de importancia a *Macrocystis pyrifera* L, pero se le podría dar otro uso como un preparado natural que ayude a reducir el Perfil Lipídico.

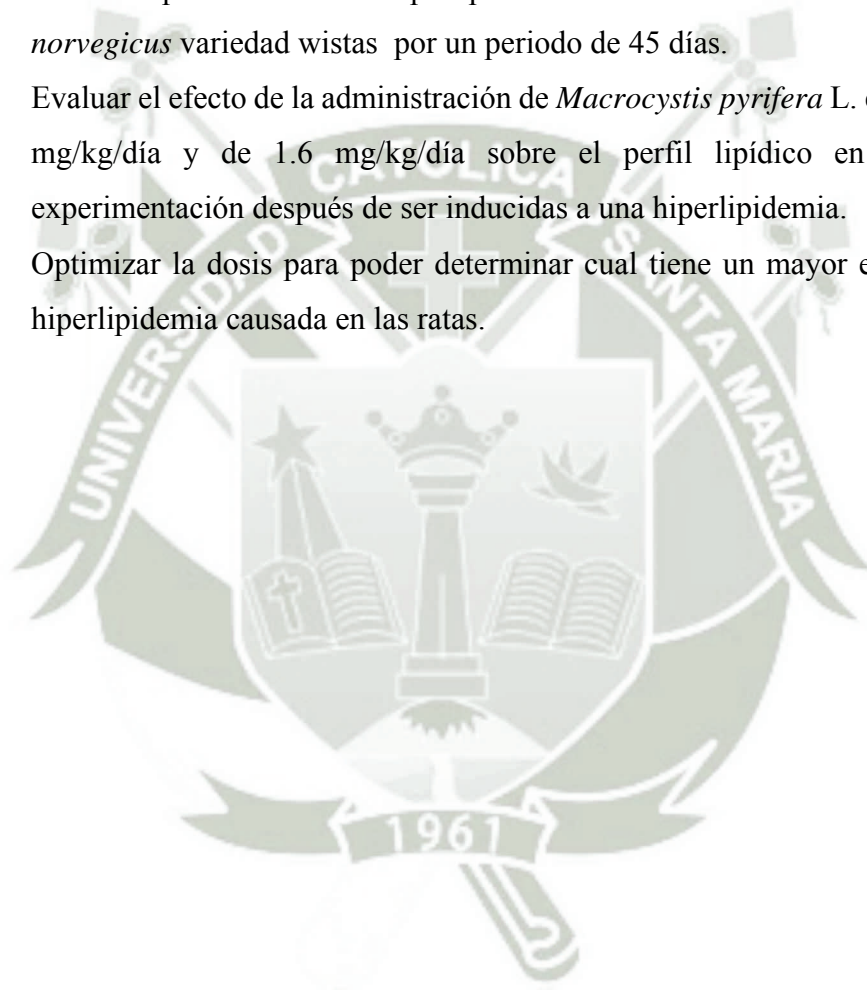
OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Establecer el efecto del alga *Macrocystis pyrifera* L. sobre la hiperlipidemia experimental en ratas mediante la administración de una dieta rica en colesterol.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.1 Inducir experimentalmente hiperlipidemia con dieta rica en colesterol en *Rattus norvegicus* variedad wistas por un periodo de 45 días.
- 2.2 Evaluar el efecto de la administración de *Macrocystis pyrifera* L. en dosis de 0.8 mg/kg/día y de 1.6 mg/kg/día sobre el perfil lipídico en animales de experimentación después de ser inducidas a una hiperlipidemia.
- 2.3 Optimizar la dosis para poder determinar cual tiene un mayor efecto sobre la hiperlipidemia causada en las ratas.



HIPÓTESIS

Es probable que la administración de la solución de la especie de alga *Macrocystis pyrifera* disminuya el Perfil lipídico (PL) en una hiperlipidemia inducida en ratas experimentalmente, debido a que contenga componentes químicos que puedan favorecer a disminuir el PL.



CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Perfil lipídico

El perfil lipídico (PL) es un grupo de exámenes de sangre que indican la forma como el cuerpo utiliza, cambia y almacena los lípidos. Los cuales son grasas que no pueden disolverse. Estos se pegan a las proteínas recibiendo así el nombre de lipoproteínas. La cantidad de estas puede cambiar dependiendo de lo que se coma, de una enfermedad o por herencia. Algunos de estos lípidos son el colesterol y los triglicéridos. El PL sirve para saber si se está en peligro de contraer una enfermedad cardíaca. También sirve para conocer el efecto de las medicinas.⁴⁶

El examen incluye:

- Colesterol total.(CT)⁴⁶
- HDL-lipoproteínas de alta densidad, (denominado a menudo “colesterol bueno”).⁴⁶
- LDL-lipoproteínas de baja densidad, (denominado a menudo “colesterol malo”).⁴⁶
- VLDL-lipoproteínas de muy baja densidad.⁴⁶
- Triglicéridos.⁴⁹

Se usa para evaluar, junto con otros signos y síntomas, el riesgo de una dislipidemia y sus complicaciones como un infarto cardíaco o una apoplejía provocada por obstrucción de los vasos sanguíneos debido a ateromas o placas de colesterol, es decir para valorar el riesgo cardiovascular de una persona e instituir así un régimen adecuado de prevención y tratamiento.⁴⁶

Los valores normales de perfil lipídico son:⁴⁶

Colesterol LDL: Inferior a 100 mg/dL (2.59 mmol/L).

Colesterol total: Inferior a 200 mg/dL (5.18 mmol/L).

Colesterol HDL: Inferior a 40 mg/dL (1.0 mmol/L) en hombres e inferior a 50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres.

Triglicéridos: Inferior a 150 mg/dL (1.70 mmol/L).

1.2 Lipoproteínas (LP)

La mayoría de los lípidos son moléculas hidrófobas, liposolubles que deben ser incorporadas en partículas especiales para poder ser transportadas en el medio acuoso de la sangre.¹⁵

Como resultado de esta necesidad, el organismo ha creado las lipoproteínas, partículas esféricas microscópicas a manera de micelas en las cuales se mezclan, siguiendo patrones fisicoquímicos, lípidos hidrófobos, hidrófilo y proteínas.³²

Las LP son el vehículo de transporte de los lípidos tales como, colesterol, triglicéridos y fosfolípidos a los lugares de su metabolismo en los diferentes tejidos.

Circulan lípidos desde el intestino, donde se absorbe de la dieta o desde el hígado, donde se biosintetiza a partir de carbohidratos o ácidos grasos. El lípido transportado es llevado a las células periféricas donde se puede utilizar directamente o se puede guardar en la células especializadas (adipocitos) para uso futuro.¹⁵

1.2.1 Estructura de las lipoproteínas

Las Lp son macromoléculas que contienen un núcleo hidrofóbico constituido por triglicéridos y colesterol esterificado y una cubierta externa conformada por compuestos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre) y en el interface diversas apoproteínas. Los fosfolípidos (FL) se disponen de tal manera que sus extremos cargados o hidrofílicos se encuentran interaccionando con el agua circulante, esto permite que los extremos no polares o hidrofóbicos puedan interactuar con moléculas tales como, los triglicéridos y el colesterol esterificado. Los FL están constituidos de dos ácidos grasos que pueden ser saturados o no saturados, los

cuales usualmente se hallan en proporción similar.¹⁵ Como se muestra en la Figura N°1.

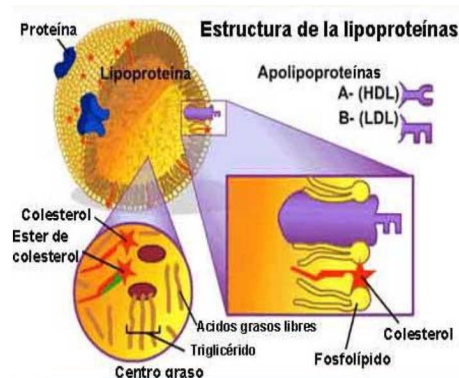


Figura N°1: Estructura de las Lipoproteínas.²⁸

Las Lp tienen destinos y funciones que cumplir, esto lo consiguen mediante las proteínas que la conforman, las cuales poseen dominios hidrofóbicos que atraviesan varias veces la monocapa fosfolípida relacionándose con los lípidos hidrofóbicos, que se encuentran en el centro, colesterol esterificado y triglicéridos así como dominios hidrofílicos, por lo cual pueden interactuar con el agua y reconocer receptores celulares.¹⁵

1.2.2 Metabolismo de las Lipoproteínas

Los lípidos exógenos y endógenos deben ser transportados a los diferentes tejidos u órganos ya sea para almacenarlos, utilizarlos como fuente de energía o convertirla en productos como (ácidos biliares, hormonas esteroideas, etc).⁴⁷

Las Apo no solo cumplen un papel estructural, intervienen en el metabolismo, actúa como activadoras y como inhibidoras de enzimas y interactúa con receptores celulares específicos.⁴⁷

Las lipoproteínas se unen a receptores, las partículas se internalizan en la célula y dentro de ella se degradan.⁴⁷

El transporte de las grasas provenientes de la dieta desde el intestino al hígado está mediada principalmente por quilomicrones a lo largo de la cual están implicada

diversas enzimas que tienen diferentes funciones en el metabolismo de las lipoproteínas:⁴⁷

- La lipoprotein lipasa (LPL) que se localiza en el endotelio de los capilares tiene la función de hidrolizar triglicéridos de quilomicrones y VLDL.⁴⁷
- La lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) se encuentra en el plasma, esterifica el colesterol libre sobre la superficie de HDL.⁴⁷
- La lipasa hepática (LH) que está en el hígado hidroliza los triglicéridos dentro de las partículas de HDL.⁴⁷
- La Proteína de transferencia de esteres de colesterol intercambia colesterol por triglicéridos con las lipoproteínas ricas en TG.⁴⁷

Es necesario mencionar que los quilomicrones solo se encuentran en el plasma después de una comida rica en grasas.⁴⁷

1.2.3 Clasificación de las Lipoproteínas

Existen diversas maneras para clasificarlas, una de ellas está basada en su contenido lipídico, por lo tanto, existen lipoproteínas ricas en triglicéridos dentro de las cuales se encuentran los QM y las VLDL y LP ricas en colesterol libre y esterificado. Su nomenclatura se establece gracias a la densidad que es una de sus principales propiedades.¹⁸

De acuerdo con su densidad, las lipoproteínas se clasifican en: quilomicrones (QM), que se sintetizan en el intestino, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que se originan en el hígado; las densidad intermedia (IDL) derivadas del catabolismo de las VLDL; las de baja densidad (LDL) las cuales se originan a partir del catabolismo de las VLDL y de las IDL y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que se sintetizan en el hígado y en menor escala en el intestino.¹⁸

Como se muestra en la Figura N°2 y en la Tabla N°1

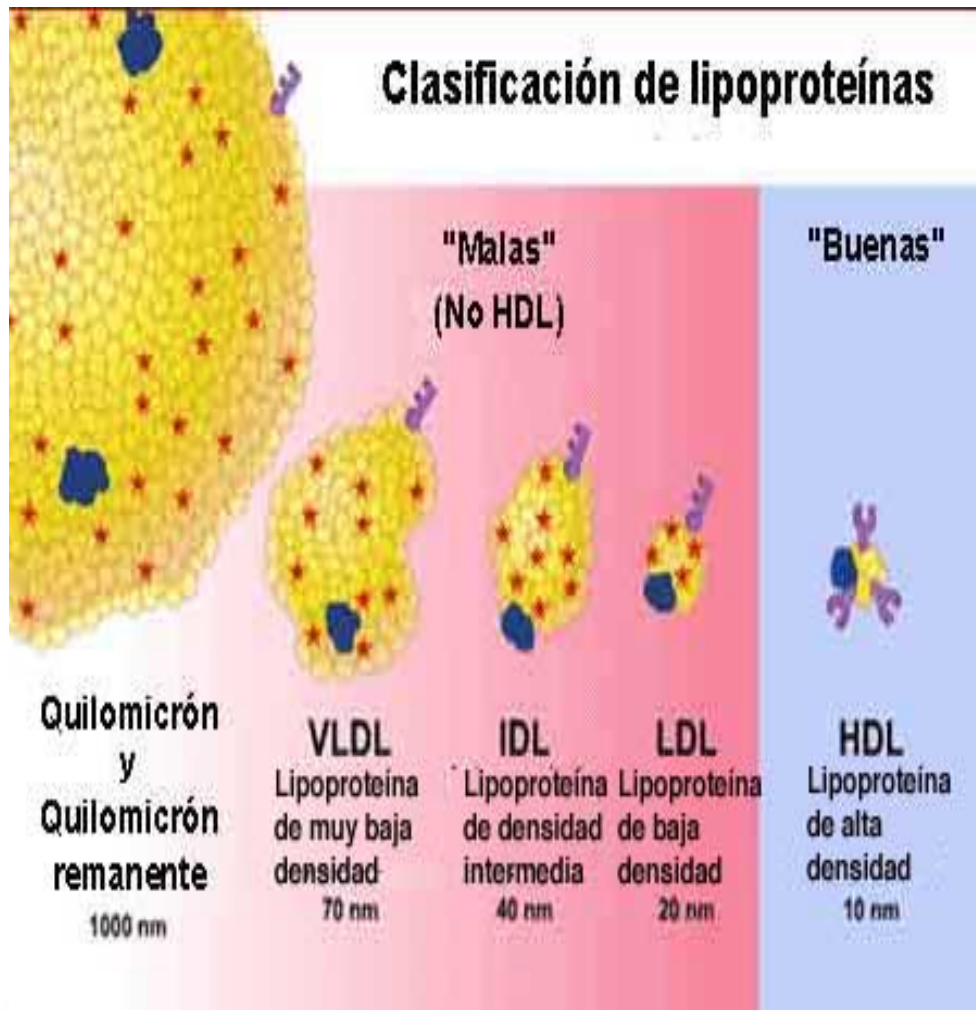


Figura N° 2. Clasificación de Lipoproteínas²⁸

	Quilomicrones	VLDL	LDL	HDL
Densidad(g/ml)	0.95	1.006	1.006 – 1.063	1.063 – 1.21
Diámetro (A)	800 – 10000	300 – 800	200 – 250	75 – 100
Contenido en				
Colesterol	1 – 5%	15 - 20%	40 – 50%	17 – 23%
Fosfolípidos	3.8%	12 – 18%	20 – 25%	20 – 30%
Proteínas	1 – 2%	5 – 10%	20 -25%	45 – 50%
Principales Apo	B , C	B , C , E	B	A – I , A – II , C , E
Origen	Intestino	Hígado Intestino	Producto metabólico VLDL	Hígado Intestino
Función	Transporte de TG de dieta	Transporte de TG	Transporte de colesterol a células periféricas	Transporte de colesterol al hígado

Tabla N°1. *Lipoproteínas del Metabolismo Lipídico.*²⁸

1.2.4 Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL)

La biosíntesis de las HDL es a la vez hepática e intestinal. En estado naciente su estructura es discoidal y contienen colesterol libre (CL), fosfolípidos, Apo C y E rápidamente adquieren Apo AI, procedente de la degradación de los quilomicrones y pierden Apo E, en los intercambios con las lipoproteínas ricas en triglicéridos, estas tienen un gran potencial para captar CL en su superficie.²² Como se muestra en la Figura N° 3

En el suministro de colesterol de las HDL de la célula las Apo no son degradadas. Existe un receptor de HDL que participa en la movilización del mismo

intracelularmente hacia las membranas plasmáticas desde donde puede ser eliminado por las células.²²

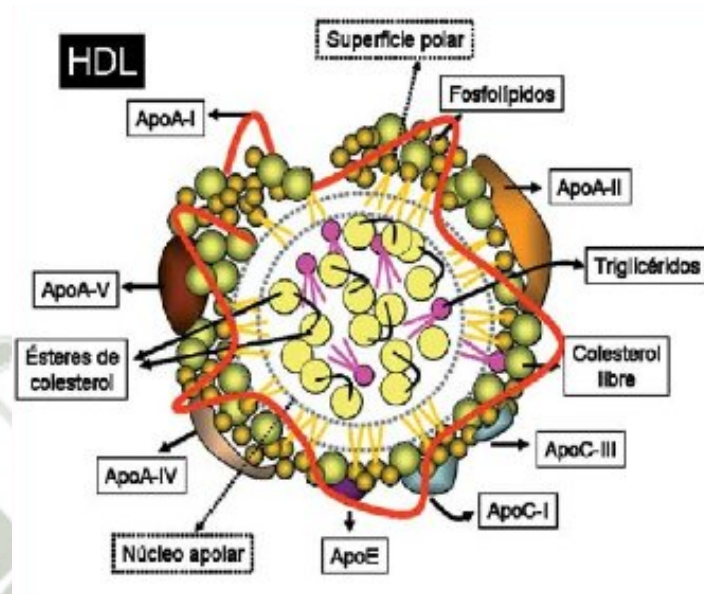


Figura N°3. Estructura De La Lipoproteína De Alta Densidad (HDL).³⁶

Las HDL grandes se pueden convertir en partículas más pequeñas por medio de la lipasa hepática (LH) teniendo un papel en la regeneración de HDL pequeñas; los niveles de HDL dependen de los niveles de lipoproteinlipasa (LPL) y LH, circunstancia que explica las diferencias en las concentraciones de HDL entre hombres y mujeres, el aumento de la actividad de la LH se asocia a niveles plasmáticos más bajos de colesterol HDL.²²

1.2.5 Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL)

La mayoría de las LDL son el resultado del catabolismo intravascular de las VLDL y de las IDL. Estas son las principales moléculas transportadoras del colesterol en el plasma. Contiene un núcleo de colesterol esterificado y su única apoproteína es la B – 100, la cual actúa como ligando con el receptor – LDL del hígado y de las células periféricas.⁷ Como se muestra en la Figura N°4.

La LDL es incorporada al interior de la célula mediante endocitosis. Al endosoma se le adhieren lisosomas para formar fago lisosomas dentro del cual se hidrolizan los ésteres de colesterol, mediante la enzima esterasa.⁷

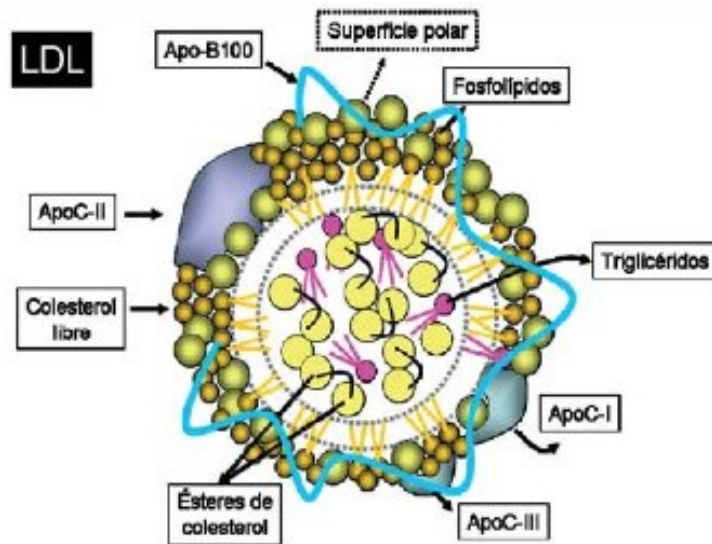


Figura N° 4. Estructura de la lipoproteína de baja densidad (LDL).³⁶

El colesterol permanece en la célula en tanto que la apoproteína B100 es degradada en aminoácidos mediante proteasas. El receptor regresa a la membrana celular dependiendo de los requerimientos metabólicos de la célula. El colesterol libre se dispersa en el citoplasma y su incremento tiene triple efecto:³¹

- Inhibición de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HGCA reductasa) y por ello interrupción de las síntesis de colesterol intracelular.³¹
- Inhibición de la síntesis de los receptores LDL e interrupción de la llegada de colesterol extracelular.³¹
- Estímulo de la actividad de la ACAT y por tanto esterificación del colesterol libre citoplasmático.³¹

La cantidad de LDL circulante es regulada por la síntesis hepáticas de VLDL por los remanentes de VLDL removida por el hígado y por los LDL que haya sido captada por los receptores periféricos y hepáticos.³¹

1.2.6 Colesterol

El colesterol es un componente esencial de la membrana celular, en especial de las células cerebrales y nerviosas, y de la bilis, que ayuda al organismo en la absorción de grasas y vitaminas liposolubles. El organismo lo utiliza para sintetizar vitamina D y varias hormonas, como los estrógenos, la testosterona y el cortisol. El mismo puede producir todo el colesterol que necesita, pero también lo obtiene de los alimentos.²⁵

Las grasas como el colesterol, no pueden circular libremente por la sangre, puesto que el componente fundamental de esta es el agua. Para poder circular en ella, el mismo se une a proteínas y otras sustancias formando partículas denominadas lipoproteínas.²⁵

Los niveles de colesterol y triglicéridos varían considerablemente de un día a otro, pudiendo variar en un 10%.²⁵

El colesterol es un lípido perteneciente a la familia de los esteroides. La estructura del mismo colesterol se conforma de cuatro carbociclos condensados denominados A, B, C y D y se caracteriza por tener una estructura básica común, el ciclopentanoperhidrofenantreno. El cual es un componente estructural de las membranas celulares y también es un precursor de moléculas de gran importancia para el organismo como las hormonas esteroideas, la vitamina D y las sales biliares.⁴¹ La estructura se muestra en la Figura N°5.

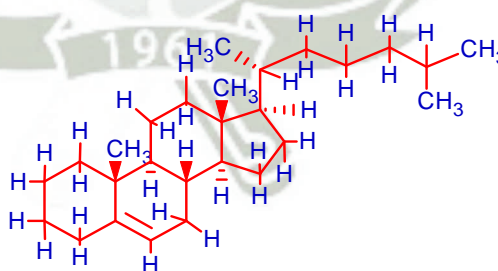


Figura N°5. Estructura General del Colesterol

1.2.7 Triacilgliceroles

Los triacilgliceroles o triglicéridos, llamados también grasas neutras, son ésteres de la glicerina o glicerol y ácidos grasos, que constituyen reservas de energía en los mamíferos.²⁵

Los ácidos grasos que más corrientemente se encuentran en la naturaleza formando ésteres con la glicerina son los de 16 y 18 átomos de carbono; los saturados, tenemos el palmítico y esteárico, que tiene, respectivamente, este número de eslabones carbonados y que dan lugar a grasas sólidas a la temperatura ordinaria.²⁵

Por el contrario, si tiene dobles enlaces, se llaman insaturados; las grasas que resultan son líquidas a temperatura ambiente y los denominamos aceites; entre los ácidos grasos insaturados de 18 átomos de carbono tenemos al oleico, con una insaturación, y el linoleico, con dos insaturación.²⁵ La estructura se muestra en la; Figura N°6

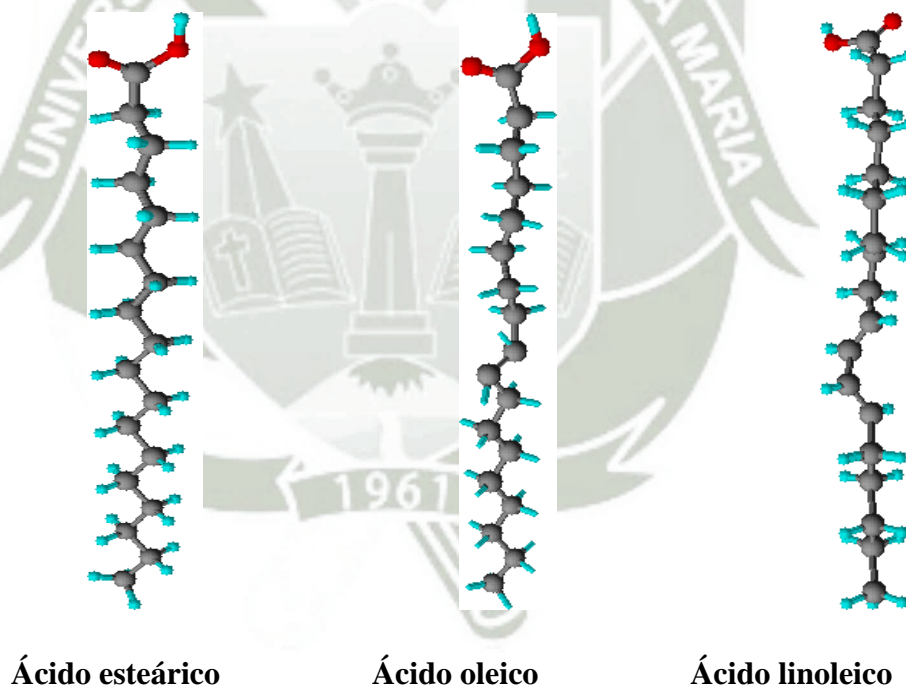


Figura N°6. Modelos Espaciales Compactos de un Ácidos Grasos Saturado, Monoinsaturado y Diinsaturado

Las grasas que ingerimos en la dieta se utilizan en pequeña proporción para el suministro directo de energía y suelen almacenarse en el tejido adiposo,

alcanzando alrededor de un 20% del peso en los varones y un 25% en las mujeres, aumentando su contenido con la edad, generalmente.¹²

Estas grasas de reserva del organismo no proceden necesariamente del consumo de grasas, sino también de glucosa de los azúcares y almidones y también de los aminoácidos si se toman proteínas en exceso. Cuando se han completado las reservas de glucógeno del hígado y del músculo, los hidratos de carbono se almacenan en forma de triglicéridos.¹²

Los triacilgliceroles son transportados en el plasma sanguíneo en forma de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL).³⁷

1.3 Trastornos en el Metabolismo del Perfil Lipídico

Existen diversos factores que pueden contribuir al trastorno del metabolismo de los lípidos, lo que trae como consecuencia el desarrollo de enfermedades metabólicas como dislipidemias, arterioesclerosis, etc.⁸

1.3.1 Dislipidemias

Las dislipidemias o dislipemias son una serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de mismos y lipoproteínas, incluyendo la sobreproducción o deficiencia de LP.⁵

La dislipidemia puede manifestarse por elevación del colesterol total, el “malo” lipoproteína de baja densidad (LDL) y las concentraciones de triglicéridos, y una disminución en la “buena” lipoproteína de alta densidad (HDL).⁵

La concentración de colesterol en la sangre puede ser causadas por defectos genéticos (dislipidemias primarias), o ser consecuencia de patologías o de factores ambientales (dislipidemias secundarias). En muchas ocasiones, los defectos genéticos requieren de la presencia de factores secundarios para expresarse clínicamente (dislipidemias de etiología mixta).⁵

- Defectos genéticos: Las principales dislipidemias de causa genética son la Hipercolesterolemia Familiar, la Dislipidemia Familiar Combinada, la Hipercolesterolemia Poligénica, la Disbetalipoproteinemia, las Hipertrigliceridemias Familiares y el déficit de HDL. Su prevalencia a nivel poblacional es alrededor del 4 %, lo que sube a 30-40% en población portadora de cardiopatía coronaria.⁵
- Patologías causantes de dislipidemias: Las principales son la obesidad, la Diabetes Mellitus, el hipotiroidismo, la colestasis, la insuficiencia renal y el síndrome nefrótico.⁵
- Factores ambientales: Los principales son cambios cuali y cuantitativos de la dieta y algunas drogas.⁵

1.3.2 Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad que consiste en la acumulación de placa en las arterias.²⁴

Esta está compuesta principalmente de grasa, colesterol y calcio. A medida que pasa el tiempo, las arterias se estrechan y disminuye el flujo de sangre y oxígeno a los órganos vitales del cuerpo. Esto puede producir problemas severos como infartos, embolias cerebrales y hasta la muerte.²¹

La aterosclerosis puede afectar cualquier arteria en el cuerpo. Se conoce como enfermedad coronaria cuando tapa las arterias del corazón y es una de las principales causas de muerte en el mundo. También puede tapar las carótidas, que llevan sangre al cerebro y por ello, causar embolias cerebrales.²⁶

Otros órganos vitales afectados por la falta de oxígeno incluyen los riñones.^{26,29} Las extremidades del cuerpo como piernas y brazos también pueden sufrir de aterosclerosis, llegando a amputaciones en el peor de los casos. Muchos factores aumentan el riesgo de esta enfermedad. Estos incluyen la diabetes, presión alta, fumar, historia familiar de infartos, obesidad y falta de ejercicio.⁴²

1.3.3 Accidente Cerebrovascular

El “accidente cerebrovascular agudo” (ACV), ictus o stroke, es el término clínico que describe la injuria cerebral aguda por disminución del flujo sanguíneo o hemorragia en un área del cerebro ³⁴, dando como resultado isquemia del tejido cerebral y el correspondiente déficit neurológico. Del 80 al 70% de los ictus son causados por infartos isquémicos y el 20 a 30% son hemorrágicos.³⁴

El 80% de los infartos isquémicos se producen por oclusión aterosclerótica de grandes y pequeñas arterias, debido a hipertensión, diabetes, tabaquismo o dislipidemia.¹⁰

Cuando el flujo sanguíneo decrece cesa el funcionamiento neuronal.¹⁰ Comienza en segundos o minutos una cascada de eventos al cesar el aporte de O₂ y glucosa a las neuronas del área afectada delimitando una zona llamada penumbra isquémica.³⁴

La cantidad de flujo sanguíneo está comprendida por la circulación mayor y colateral si es que existe. La zona central sin flujo está rodeada de otra zona con disminución de flujo, la cual puede volverse viable por varias horas por la perfusión marginal de dicho tejido.¹³

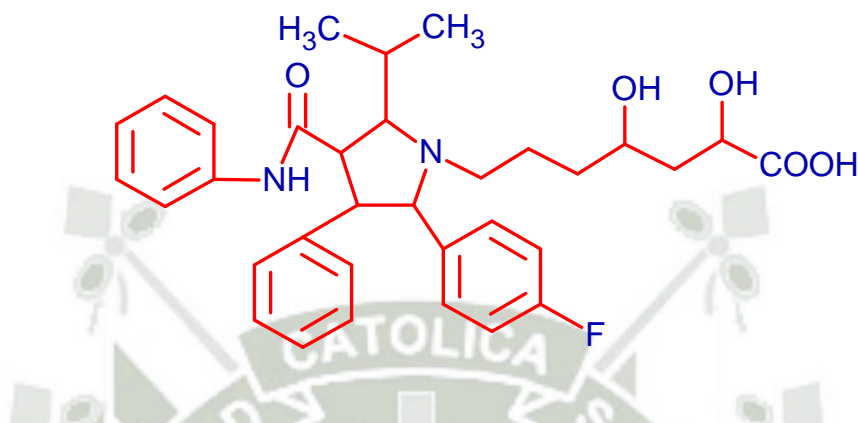
1.4 Atorvastatina

La Atorvastatina es un fármaco de la familia de las estatinas utilizado para disminuir los niveles de colesterol en sangre y en la prevención de enfermedades cardiovasculares. También estabiliza las plaquetas y previene la embolia mediante el mecanismo antiinflamatorio. Su importancia es grande, dada la trascendencia del colesterol como factor de riesgo cardiovascular.²³

Las estatinas son inhibidoras de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, que es un metabolito clave en la biosíntesis de colesterol. Su bloqueo se produce debido al gran parecido estructural que exhiben estos fármacos con el HMG-CoA.⁴⁰

La atorvastatina cálcica es un polvo cristalino, blanco, insoluble en soluciones acuosas, soluble en metanol y poco soluble en etanol.⁴⁰

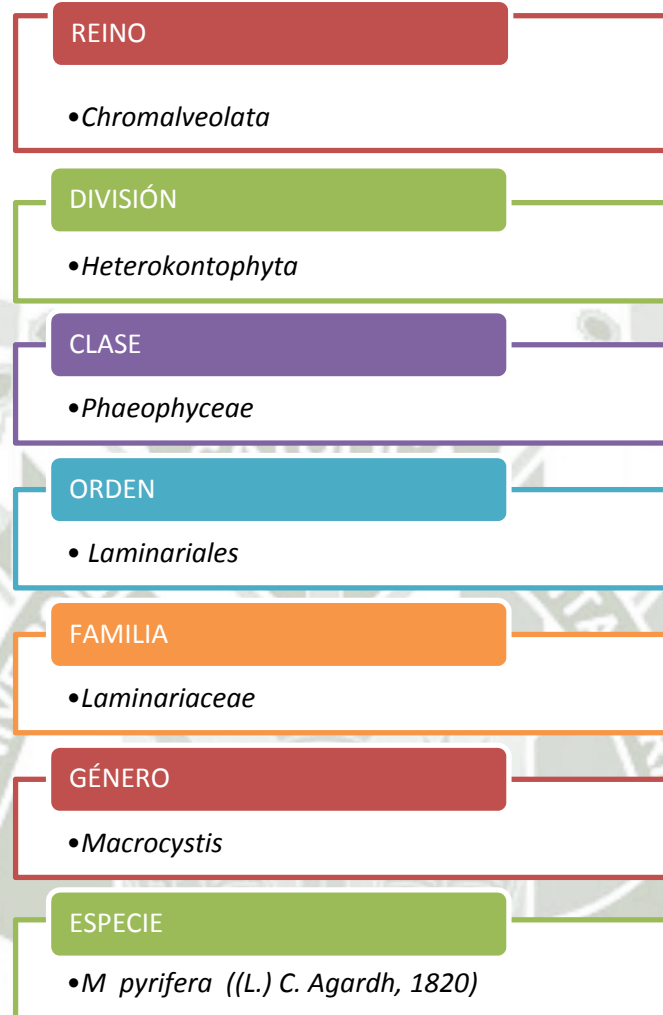
Su principal uso es para el tratamiento de dislipidemia y la prevención de enfermedades cardiovasculares.⁴⁰ Con una estructura como se muestra en la Figura N°7.



Figuras N°7. Estructura De La Atorvastatina



1.5 *Macrocystis pyrifera* L. (aracanto)



Habita preferentemente en aguas calmas y frías con temperaturas de 15°C o inferiores; y viven fijas a fondos rocosos entre 6 a 20 m de profundidad, llegando a colonizar grandes extensiones de sustrato formando densos bosques submareales.¹

Cuando las aguas superficiales son pobres en nutrientes, el nitrógeno en forma de aminoácidos se traslada hasta el estípite tamiz a través de elementos que se parecen mucho al floema de plantas vasculares. La translocación de nutrientes a lo largo del estípite puede ser tan rápida como 60 cm por hora. La mayoría de desplazamiento se produce al moverse fotosintatos ricos en carbono, y por lo

general transfiere material desde regiones maduras a las regiones en crecimiento activo, donde la maquinaria de la fotosíntesis aún no está totalmente en su lugar.

44

La translocación también mueve los nutrientes superficiales hacia abajo desde las frondas de la superficie expuestas a la luz a Esporofitos en la base de las algas marinas, donde hay poca luz y por tanto existe poca fotosíntesis para producir alimentos.¹⁶

El alga se ha utilizado como alimento para los humanos y los animales durante miles de años. Sus derivados tienen una amplia aplicación en la industria alimenticia, cosmética, medicina y odontología. En Asia, la misma siempre se ha considerado un vegetal comestible y una poderosa fuente de fibra y nutrientes.¹⁶

A pesar de que estas son consideradas de gran importancia en la industria, en países donde abundan, no son aprovechadas.¹ Presentan períodos reproductivos extensos con máximos en Invierno-Primavera, y disponibilidad de esporas durante casi todo el año, lo que permite que esta se recupere rápidamente al ser removida de manera natural.¹

1.5.1 Identificación taxonómica del Alga *Macrocystis pyrifera*

Presenta una coloración amarillo pálido a café y puede llegar a medir hasta 30 m de longitud. Su estructura morfológica se compone de un disco de fijación o rizoide masivo, que alcanza hasta 40 cm de diámetro y 35 cm de altura,³¹ estípites largos, cilíndricos, flexibles y de ramificación dicotómica; y frondas o láminas que surgen de los estípites. Las láminas son lanceoladas y rugosas con márgenes dentados y aquellas cercanas a la base no presentan neumatóforos, estructuras globosas llenas de aire que proporcionan flotabilidad a la planta.¹

Las últimas láminas de cada ramificación son anchas y poseen el meristemo apical que por escisión da origen a una nueva.¹⁶

Tienen un ciclo de vida con alternancia de generaciones heteromórficas, la planta visible es el esporofito y microscópica el gametofito.¹

Crece adherida a rocas, mediante el rizoide, que es como una raíz que se aferra al terreno; especialmente, en lugares de oleaje intenso y cierta profundidad.⁴⁴

Para que toda pueda recibir la energía del sol, las frondas están formadas por cavidades llenas de aire, separadas por tabiques, envueltas en una elástica y firme membrana; lo que les permite flotar^{43,6} Como se muestra en la Figura N°8

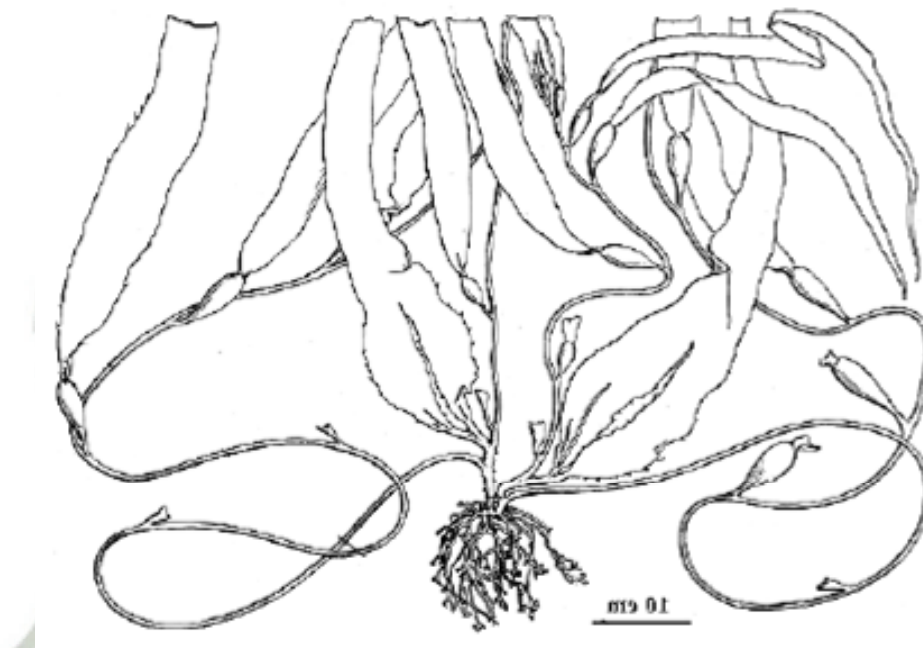


Figura N°8. *Macrocystis pyrifera*.⁴

1.5.2 Composición Media de *Macrocystis pyrifera*

El alga parda estudiada tiene un contenido de proteínas con lo descrito en la literatura,⁴² cuyos valores fluctúan entre 10.8 y 13.2 g/100 g de alga seca. Valores proteicos similares a los que presentan alimentos como huevo, ostras, 20 cangrejos, cebada, globena, maíz, quinoa, pastas de espinaca, nuez, avellana, entre otros.⁴²

La cantidad de materia inorgánica es una característica destacable, por la gran capacidad que tienen las algas de almacenar los elementos minerales propios del medio marino donde se desarrollan.⁴² El contenido de ceniza se encuentra en un rango de 10.8, Como se muestra en la Tabla N° 2.

Tabla N° 2 Composición Media de Proteínas, Lípidos, Cenizas y Calorías⁴²

	Proteínas	Lípidos	Cenizas	Calorías (Kcal/100g)
<i>Macrocystis pyrifera</i>	13.2 +/- 0- 0	0-7+/- 0.1	10.8 +/- 0.3	360.3

El alga feoficea presenta todos los aminoácidos esenciales, con 5134.4 mg/100 g de muestra seca; lo que representa un 38.9% de la proteína total.⁴²

Esta especie es particularmente rica en Acido Glutámico, Acido Aspartico, Valina, Metionina, Arginina, Serina, Treonina, Glicina, Alanina, Fenilalanina corroborando estudios anteriores.⁴²

De acuerdo al cálculo de computo aminoacídico se establece la presencia de aminoácidos limitantes para esta alga parda; en donde el primer limitante denominado “computo aminoacídico”, para *Macrocystis pyrifera* es la Histidina.⁴² Como se Muestra en la Tabla N°3.

Tabla N° 3 Composición Aminoacídica ⁴²

Aminoácidos (mg/100 g b.s.)	<i>Macrocystis pyifera</i>
Ac. Aspártico	1338.8 ± 22.8
Ac. Glutámico	1827.3 ± 15.4
Serina	830.9 ± 9.6
Histidina	161.9 ± 6.1
Glicina	664.9 ± 8.7
Treonina	735.4 ± 6.9
Arginina	944.7 ± 10.1
Alanina	643.8 ± 13.7
Prolina	0.8 ± 0.1
Tirosina	425.9 ± 9.4
Valina	1140.2 ± 12.5
Metionina	1111.6 ± 10.8
Cistina	228.1 ± 8.3
Isoleucina	507.0 ± 9.7
Leucina	339.4 ± 13.0
Fenilalanina	589.5 ± 6.7
Lisina	321.3 ± 9.2
Total aminoácidos esenciales	5134.4 ± 83.2

Las concentraciones totales de tocoles en el alga estudiada es significativamente alta, en relación a los vegetales terrestres.⁴²

Un importante contenido de tocoles lo presenta *Macrocystis pyrifera*, perteneciente al grupo de las Feofíceas, con 1457.2 ppm en que en proporciones menores se encuentran los isómeros β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol y γ -tocotrienol.⁴²

Cabe señalar que a pesar de la mínima cantidad de lípidos presentes en las algas, los valores de vitamina E son muy relevantes y, además, contribuyen a la estabilidad de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en estas especies, previniendo la formación de radicales libres.⁴²

Conjuntamente se ha estimado que la relación dietaria debería ser 0.6 mg de α -tocoferol por gramo de ácido graso poliinsaturados.⁴² Como se muestra en la Tabla N°4.

Tabla N° 4 Contenido de Tocoles⁴²

Algas	α - tocoferol	β - tocoferol	γ - tocoferol	γ - tocotrienol	δ - tocoferol
<i>M. Pyrifera</i>	1327.7 \pm .4	91.3 \pm .7	88.9 \pm 4.0	25.2 \pm 1.4	7.7 \pm 1.1

Según investigaciones preliminares las dosis más adecuadas de ingesta de β -Caroteno es 15 mg/día y 6 mg/día para Luteína, con estas cantidades se podría alcanzar un mejor estado de salud.⁴² En relación con las concentraciones de Luteína, no se consideran relevantes a vegetales de consumo cotidiano.⁴² Como se muestra en la Tabla N°5.

Tabla N° 5 Contenido de Carotenoide⁴²

Algas	Luteína	β -caroteno <i>trans</i>	β -caroteno <i>cis</i>
<i>Macrocystis pyrifera</i>	0.3 \pm 0.0	10.8 \pm 0.3	6.6 \pm 0.1

Comparando los resultados conseguidos para estos productos en peso seco con los presentados en la literatura, correspondientes a estudios realizados en vegetales terrestres como Frambuesa, Ciruela roja, Uva, entre otros⁴², considerados importantes por sus contenidos de Polifenoles, se establece que las algas realizan un aporte inferior a estos; pero su ventaja radica en que son alimentos de bajo contenido calórico, por ende la formación de radicales libres es menor, reduciendo la acción antioxidante de los Polifenoles que posee el alimento; además favorecen la digestión por su riqueza en fibra.⁴² Como se muestra en la Tabla N° 6.

Tabla N° 6 Concentración de Polifenoles.⁴²

Algas	Concentración de ácido gálico mg/L, en extracto etanólico	Concentración de ácido gálico mg/100g alga fresca	Concentración de ácido gálico mg/100g alga seca
<i>M. pyrifera</i>	125	83.53	96.46

Desde el punto de vista nutricional, *Macrocystis pyrifera* son productos bajos en calorías, con una alta concentración de minerales, vitaminas.⁴² Como se muestra en la Tabla N° 7.

Tabla N° 7 Contenido de minerales y vitaminas de *Macrocystis pyrifera*⁴²

	MINERALES		VITAMINAS
Yodo	0-153 ppm	Acido Ascórbico	100-2000 ppm
Calcio	1-3 ppm	Caroteno	30-60 ppm
Fosforo	0.1-0.2 ppm	Biotina	0.1-0.4 ppm
Sodio	3-4 ppm	Acido fólico	0.1-0.5 ppm
Potasio	5.56 ppm	Niacina	10-30 ppm
Magnesio	0.5-1 ppm	Riboflavina	5-10 ppm
Cloro	1-3 ppm	Tocoferoles	150-300 ppm
Hierro	150-1000ppm	Vitamina B12	< 0.004 ppm
Cobre	4-15ppm	Vitamina K	< 10 ppm
Manganeso	10-50ppm	Tiamina	1-5 ppm
Aluminio	20-100ppm		
Bario	15-50ppm		
Berilio	< 1ppm		
Boro	80-100ppm		
Cadmio	<1 ppm		
Cromo	< 1ppm		
Cobalto	1-10 ppm		
Mercurio	< 0.01 ppm		
Níquel	1-5 ppm		
Nitrógeno	0.6- 2%		
Selenio	3-4 ppm		
Sulfato	2-3 %		
Titanio	3-6 ppm		
Vanadio	2-5 ppm		

1.5.3 Características y Propiedades de *Macrocystis Pyrifera*

Las algas han sido utilizadas desde hace miles de años en el Oriente como alimento y con fines medicinales. En el mundo occidental estas se han aprovechado tradicionalmente para piensos, como abonos, para extraer yodo y otros productos químicos. El valor comercial de las mismas radica en la importancia de los productos derivados para su uso en la industria alimenticia por su alto valor nutritivo y en farmacéutica en general.¹⁴

Productos derivados de las algas:

- Ficocoloides

Se utiliza para describir los compuestos coloidales producidos por algas macroscópicas. Estas sustancias, de consistencia gelatinosa, son producidas por la pared celular de estas, que al disolverse generan una solución viscosa y pegajosa.⁴³

Los ficocoloides son sencillamente una goma obtenida a partir de algas. Químicamente, los mismos son carbohidratos de alto peso molecular conocidos además como polisacáridos, que se pueden descomponer por hidrólisis en dos o más moléculas de monosacáridos o azúcares sencillos. Estos compuestos pueden dividirse en tres grupos principales: los agares, los carragenatos y los alginatos. La industrialización de estos productos se inició con la producción de sosa y potasa a partir de las cenizas de las algas pardas, alrededor del siglo XVII, y en el XVIII para la producción de jabón y vidrio, Posteriormente, en el siglo XIX, se inició la obtención de yodo.^{1,4}

Alginatos: Se utiliza como nombre genérico para las sales de ácido algínico, derivadas de las algas pardas. Consiste en compuestos cuya base es la sal sódica acumulada en la pared celular como resultado de la actividad osmorreguladora de la planta. Las principales fuentes de este ficocoloide son especies de algas

gigantes denominadas comúnmente " Kelp", tal como *Macrocystis spp* , *Laminaria spp* , *Ascophyllum spp*. Estas viven por lo general en aguas frías, siendo un recurso económico importante para países con costas en latitudes boreales.^{1,4}

La importancia técnica de ácido algínico radica principalmente en la propiedad de sus sales, que se disuelven fácilmente en el agua, para formar una solución viscosa. Esta sustancia es un excelente agente espesante, estabilizador, gelificador y emulsionante, por lo que existe una gama amplia de usos industriales de este producto se pueden enumerar, entre otros pinturas, esmaltes, cerámicas, productos aislantes , sustancias filtrantes y absorbentes, estampados, adhesivos, ceras y detergentes, revestimiento para películas de fotografía, lubricantes, refrigerantes.¹

Contribuye a mantener un nivel sano de colesterol, se ha estudiado su acción biológica en la prevención de algunos tipos de cáncer, y colabora perceptiblemente en mantener la piel y el pelo sanos.^{1,4}

Las propiedades más relevantes en la salud humana son anti radicalares, antimutagénicas, anticarcinogénicas, antimicrobianas y retardar la senescencia.⁴²

Por lo tanto, los polifenoles exhiben una gama de cualidades beneficiosas para la salud, y pueden incluirse entre los componentes naturales de los alimentos con aplicaciones valiosas en la medicina tradicional.^{1,4}

Las algas como complemento dietético y fitoterapéutico son un componente fundamental en los tratamientos de talasoterapia. Además de sus propiedades en aplicaciones externas en cosmética y algunas patologías, tiene características que se deben valorar desde el punto de vista nutricional. La principal, y la razón de su inclusión en la dieta, es que, debido a su versatilidad culinaria, se puede adecuar el apetito y gustos, presentando propiedades nutricionales que se caracterizan a grandes rasgos por:¹

- Su bajo contenido calórico.

- El elevado porcentaje de proteína de alguna especie.
- Una cantidad de lípidos reducida, pero los presentes son ácidos grasos poli insaturados.
- La gran cantidad de fibras que contienen, debido a que una proporción muy abundante de los carbohidratos que las componen son polisacáridos no digeribles por las enzimas humanas.
- Los polisacáridos que contienen suelen ser hidrosolubles, formando mucílagos, que producirán un efecto saciante.
- Constituye una de las mejores fuentes de minerales.

1.5.4 Utilidades de *Macrocystis pyrifera* L.

Usos Industriales

Los alginatos, son polisacáridos constituidos por unidades de b-D-manurónico y a-L- Gulurónico. Disueltos en una pequeña cantidad de agua tienen un gran poder espesante, gelificante y estabilizante. El 50 % del mismo es extraído se emplea en la industria textil , un 30% en la industria alimentaria con los códigos : E-401, E-402, E-403, E-404, E-405 y E-405) aportan textura y consistencia evitando la formación de cristales de hielo, el resto se usa en la industria celulosa (suavizar la superficie del papel), industria farmacéutica (excipientes y preparación de apósitos) e industria cosmética (jabón , champús , barras de labios, espumas de afeitar) . De las 300 especies potencialmente útiles se utilizan unas 12, destacando *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Saccorhiza polyschides*, *Ascophyllum nodosum* y *Fucus sp.*³⁸

Usos Agropecuarios

Los arribazones de algas han constituido una fuente de abono para las tierras de cultivo. Aparte de abonar estas mejoran las características nutritivas del suelo e impiden el crecimiento de malas hierbas. Se emplean también como complemento en la dieta del ganado. Actualmente hay empresas que fabrican harinas de las mismas para ser suministradas al ganado.³⁰

Por último se han desarrollado fertilizantes basados en extractos líquidos de algas ya que se ha probado que aumentan la resistencia de los cultivos a las heladas y plagas y además estimulan el crecimiento y producción vegetal.³⁰

Usos Alimentarios

Son apreciadas por sus propiedades nutritivas y características organolépticas en comparación con vegetales terrestres.¹¹

Usos Farmacológicos

La aplicación en la medicina tradicional es muy común en el sudeste asiático.

En la industria farmacéutica está relacionada con su poder gelificante, sin embargo también se han encontrado actividad antitumoral, antioxidante, anti-úlceras etc.¹

Usos Cosméticos

Las aplicaciones cosméticas son las más conocidas, se emplea en cremas, mascarillas, champús, lociones etc. La acción benéfica de las algas se manifiesta sobre todo en el tratamiento de uñas rotas, acné, caída del cabello, anti arrugas, seborrea, y barros.³⁰

También constituye un excelente complemento en las curas de rejuvenecimiento de la piel o incluso contra la obesidad y la celulitis. Actualmente está creciendo su uso en dietética y talasoterapia.³⁰

Es un alga muy conocida y utilizada en estética tanto facial como corporal, se la encuentra en el mercado en diferentes presentaciones, láminas enteras o en polvo.³⁰

Se la puede utilizar sola o puede mezclarse a otras algas, fangos, arcillas o agregarse en el momento para potenciar su efecto.³⁰

Emplastos corporales, en tratamientos reductores, masajes descongestivos, circulatorios, piernas cansadas, várices y úlceras varicosas.³⁰

CAPÍTULO II

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Equipos, Material de Laboratorio y Reactivos

Equipos

- Balanza analítica Marca Ohaus Pioneer Tm.
- Espectrofotómetro modelo Microlab 200 Marca Merck
- Equipo de Baño María Labsystem 1020 Marca Memmert
- Refrigeradora Marca Philips
- Hornilla eléctrica
- Centrifuga
- Centrifuga para Eppendorf Marca Thermo IEC
- Licuadora para grano
- Balanza de pesa deslizante
- Micro pipetas de 10 ul, 200 ul , 1000 ul.
- Molino casero de acero marca Stanley

Material De Vidrio

- Tubos de ensayo
- Vasos de precipitación
- Mortero
- Gradillas
- Fiolas de 50 ml
- Tamizadores numero 100
- Probetas
- Eppendorf

Reactivos

- Kids Colesterol Valtek diagnostics
- Kids HDL colesterol Valtek diagnostics
- Kids LDL colesterol Valtek diagnostics
- Kids Triglicéridos Valtek diagnostics

2.2. Recolección del Alga

La recolección del alga se realiza en el puerto Ático en la carretera panamericana sur número 692 Ubicado en el litoral norte de Arequipa y forma parte la cadena de cerros "lomas" ubicado a $16^{\circ}13'00''$ de Latitud sur y $73^{\circ}27'30''$ de Longitud Oeste a una altitud promedio de 105 msnm. En esta parte de litoral hay una mayor riqueza de alga *Macrocystis pyrifera* y por lo tanto una mayor extracción de esta.

2.3 División de Grupos Experimentales

GRUPO A (Grupo blanco negativo).

Formado por 5 ratas de variedad wistar, las mismas que sirven de control negativo; a estas se les alimenta con cerebro y yemas de huevo en un peso aproximado de 90-100 g hasta conseguir el estado hiperlipemiente y hasta el final del estudio.

GRUPO B (Grupo tratado con Atorvastatina positivo).

Formado por 5 ratas de variedad wistar, las mismas que sirven de control positivo; estas reciben alimentación a base de cerebro y yemas de huevo en un peso aproximado de 90-100 g hasta conseguir el estado hiperlipemiente y hasta el final del estudio y se les administra por vía oral la solución de Atorvastatina a una sola dosis de 0.06 mg/kg/día antes de la comida.

GRUPO C (Grupo experimental 1).

Formado por 5 ratas de variedad wistar, a los cuales se les alimenta con cerebro y yemas de huevo en un peso aproximado de 90-100 g hasta conseguir el estado hiperlipemiente y hasta el final del estudio y se les administra por vía oral la

solución de *Macrocystis pyrifera* una sola dosis de 0.8 mg/kg/día, antes de la comida.

GRUPO D (Grupo experimental 2).

En este grupo se utiliza también 5 ratas de variedad wistar a las cuales se les alimenta con cerebro y yemas de huevo en un peso aproximado de 90-100 g hasta conseguir el estado hiperlipemiente y hasta el final del estudio y se les administra por vía oral solución de *Macrocystis pyrifera* una sola dosis de 1.6 mg/kg/día, antes de la comida.

2.4 Ámbito de Trabajo

La ejecución del presente trabajo se realiza en las instalaciones de la Universidad Católica de Santa María, se utiliza el bioterio siendo este un ambiente estandarizado que controla la calidad y cantidad de luz adecuada, renovaciones de aire por hora, la temperatura y la humedad entre otros factores, acordes a las necesidades de los animales de experimentación, el laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica porque cuenta con los instrumentos adecuados para los correspondientes estudios a realizar en el siguiente proyectó.

2.5 Etapa de Experimentación

Las etapas de experimentación del presente estudio son las siguientes:

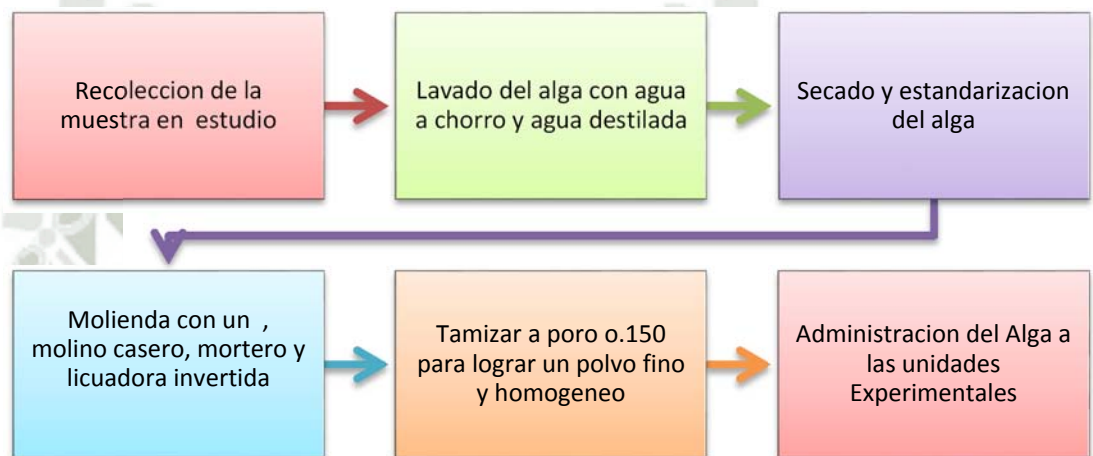
2.5.1 Estandarización

Las ratas son estandarizadas según el peso, entre 230-280 g. Bajo las mismas condiciones ambientales tomando especial énfasis en la alimentación, la cual consiste en darles tortillas de cerebro y tortilla de yemas de huevo en un peso promedio de 90 -100 g por día la que se les proporciona siempre a la misma hora. Esta etapa se realiza durante 45 días antes de la conformación de los grupos. Posteriormente las mismas son distribuidas aleatoriamente en cada grupo. Con lo cual se conformaran los grupos experimentales.

2.5.2 Inducción a la Hiperlipemia Experimental

La hiperlipidemia es inducida con una dieta adecuada para elevar el perfil lipídico por 45 días, a horas de la mañana.

2.5.3 Etapas de procesado y administración de la solución de alga *Macrocystis pyrifera*.



La recolección de la muestra de alga se realiza en el puerto de ático como se menciona en el punto 2.2 (Recolección del alga), la misma es extraída del mar en el mes de marzo del 2013 presentando un color pardo.

Posteriormente se realiza el proceso de limpieza de restos no utilizables seguidamente se lava con dos tipos de agua. (Agua pura a chorro y agua destilada), para la eliminación de los posibles desechos que esta pueda tener sabiendo que la misma sirve o que puede contener pulgas e insectos en sus distintas etapas de desarrollo.

Ulteriormente se estandariza por un proceso de secado. Tras este tiempo esta toma un color café claro.

En seguida es molida con un molino casero para luego ser pasada a una licuadora con vaso para grano luego se tamiza en un tamiz de numeración 100 y se logra un polvo fino y homogéneo para que toda la muestra tenga las mismas condiciones.

Posteriormente se pesa la cantidad de 100 mg en una balanza analítica estandarizada, a priori se pasa a una fiola de 50 ml para que se logre una solución de 0.2%.

Luego se administra la solución a dosis de 0.8 mg y 1.6 mg por día con una sonda oro gástrica y una jeringa de tuberculina asegurando que así las rata reciba la cantidad adecuada de solución de acuerdo a su peso.

Luego de administrar la solución de Alga se procede a darles de comer las tortillas de huevo o de sesos. Y se procede a tomar la muestra cada 15 días

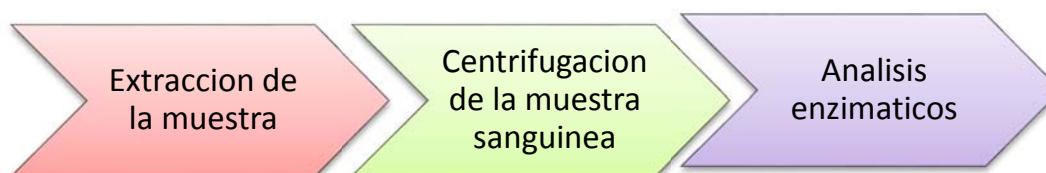
Se evalúa los factores de perfil lipídico a los 15, 30 y 45 días después de que se produce la hiperlipemia.

2.5.4 Obtención de la Muestra

La extracción de la muestra sanguínea (0.5 ml) se realiza cada 15 días del plexo venoso retro orbital haciendo uso de capilares, las muestras son recolectadas y rotuladas en envases de polietileno con cierre seguro hermético (Eppendorf).

Luego las muestras de sangre se llevan a una centrifuga de tubos Eppendorf a 3500 rpm por 5 min para que se logre obtener el suero para hallar el Colesterol Total, los Triglicéridos, los HDL y los LDL.

Culminando la extracción sanguínea y la centrifugación se lleva acabo los diferentes análisis enzimáticos para determinar los factores del perfil lipídico.



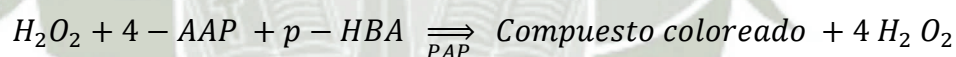
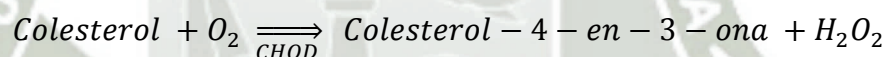
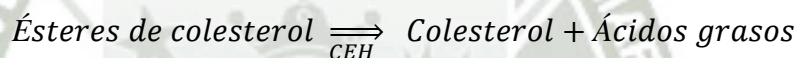
2.6 Métodos Enzimáticos para la Determinación del Perfil Lipídico

2.6.1. Determinación del Colesterol Total

Se determina el colesterol total mediante el uso de la técnica colesterol enzimático Valtek diagnostics el cual nos explica lo siguiente:

Que el colesterol se oxidada enzimáticamente por el colesterol oxidasa, previa hidrólisis enzimática de los esteres mediante un colesterol ester hidrolasa (CEH). El agua oxigenada generada en la oxidación, produce la copulación oxidativa del acido para hidrobenczoico (p-HBA) con la 4 aminoantipirina (4-AAP) mediante una reacción catalizada por la peroxidasa (PAP).

Produciendo una quinona de coloración roja con absorbancia a 505 nm de acuerdo al siguiente esquema reaccional. El cual se puede observar en las siguientes reacciones.



Para determinar el colesterol total se utilizara el procedimiento que se describen a continuación . Tomando como descripción lo siguiente: En tres tubos de fotocolorímetro signadas como blanco B, Estándar S, desconocido D.

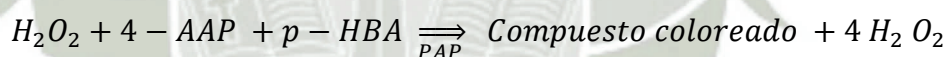
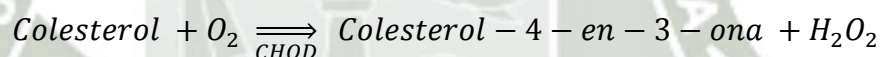
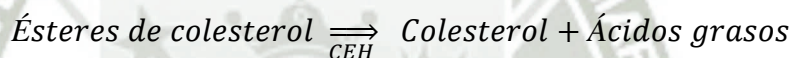
	Blanco	Estándar	Desconocido
Estándar (colesterol)		0.01 ml	
Muestra(Suero)			0.01 ml
Reactivo de Trabajo	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml

Mezclar e incubar 5 minutos a 37°C o 10 minutos a temperatura ambiente (>20°C). Leer las absorbancias llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo. El color resultante es estable por a lo menos treinta minutos.

2.6.2 Determinación de HDL – Colesterol.

Se determina las concentraciones de HDL - colesterol total mediante el uso de la técnica de colesterol enzimático Valtek diagnostics el cual nos explica lo siguiente.

Que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se separan precipitando selectivamente las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL) mediante el agregado de ácido fosfotungstico en presencia de cloruro de magnesio procediendo luego a determinar el colesterol de la fracción HDL, por el método que se señala. El cual se observa en las siguientes reacciones.



Para determinar el HDL – colesterol se saca 200 ul de muestra y 500 ul de reactivo precipitante se mezcla y se espera 15 min para luego centrifugar a 3000 rpm y se extrae el sobrenadante pasado 10 min luego se utiliza el procedimiento que se describe a continuación Tomando como descripción lo siguiente: En tres tubos de fotocolorímetro signadas como blanco B, Estándar S, desconocido D.

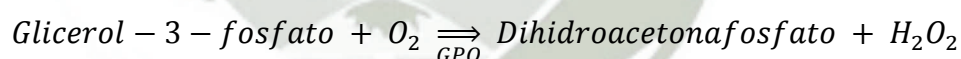
	Blanco	Estándar	Desconocido
Estándar (colesterol)		0.10 ml	
Muestra(Suero)			0.01 ml
Reactivo de Trabajo	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml

Mezclar e incubar 10 minutos a 37°C o 20 minutos a temperatura ambiente (>20° C). Leer las absorbancias llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo. El color resultante es estable por a lo menos treinta minutos.

2.6.3 Determinación de Triglicéridos.

Se determina los triglicéridos el cual se realiza mediante la técnica de triglicéridos Valtek diagnostics que tiene como fundamento lo siguiente;

Los triglicéridos incubados con lipoproteinlipasas (LPL) liberan glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol es fosforilado por glicerol fosfato deshidrogenasa (GPD) y ATP en presencia de glicerol quinasa (GK) para producir glicerol-3-fosfato (G3P) y adenosina-5-difosfato (ADP). El G3P es entonces convertido a dihidroxiacetona fosfato (DAP) y peróxido de hidrogeno por GPO. Al final, el peróxido de hidrógeno reacciona con 4-aminofenazona (4-AF) y p-clorofenol, reacciona catalizada por la peroxidasa (POD) dando una coloración roja. El cual se observa en las siguientes reacciones.



Se determina los triglicéridos utilizando el siguiente procedimiento. En tres tubos de fotocolorímetro signadas como blanco B, Estándar S, desconocido D.

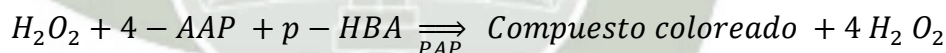
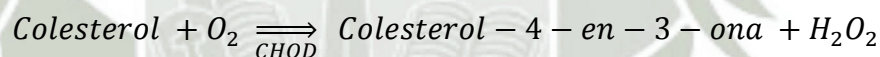
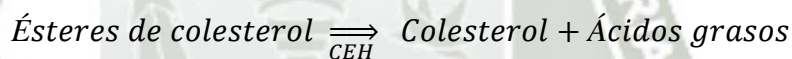
	Blanco	Estándar	Desconocido
Estándar (colesterol)		0.01 ml	
Muestra(Suero)			0.01 ml
Reactivo de Trabajo	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml

Mezclar e incubar 5 minutos a 37° C o 10 minutos a temperatura ambiente (>20°C). Leer las absorbancias llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo. El color resultante es estable por a lo menos treinta minutos.

2.6.4 Determinación de LDL –Colesterol.

Se determina las concentraciones de LDL - colesterol se realiza mediante Colesterol enzimático Valtek diagnostics el cual tiene como fundamento el siguiente;

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se separan precipitando selectivamente las lipoproteínas de Alta y muy baja densidad (HDL y VLDL) mediante el agregado de citrato de sodio en presencia de heparina procediendo luego a la determinación del colesterol de la fracción LDL, por el método ya señalado. El cual se observa en las siguientes reacciones.



Para determinar el LDL - colesterol se saca 50 ul de muestra y 500 ul de reactivo precipitante se mezcla y se espera 10 min para luego centrifugar a 3500 rpm y se extrae el sobrenadante pasado 10 min, luego se utilizó el siguiente procedimiento . En tres tubos de fotocolorímetro signadas como blanco B, Estándar S, desconocido D.

	Blanco	Estándar	Desconocido
Estándar (colesterol)		0.10 ml	
Muestra(Suero)			0.01 ml
Reactivo de Trabajo	1.00 ml	1.00 ml	1.00 ml

Mezclar e incubar 10 minutos a 37° C o 20 minutos a temperatura ambiente (>20°C). Leer las absorbancias llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo. El color resultante es estable por a lo menos treinta minutos.

2.8. Tratamiento Estadístico.

Para el análisis de datos de el siguiente proyecto de utilizara un diseño experimental al azar se procesaran estadísticamente, se determinaran sus promedios y desviación estándar. Se utilizara: la prueba de ANOVA (Análisis de Varianza) y para el resultado final se utilizara el procedimiento estadístico MANOVA (Análisis de Varianza Multifactorial).

Las diferencias entre los promedios de los grupos se determinaran con el Test de Tuckey (P: 0.05). Los datos seran analizados con el paquete estadístico spss 20.0

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Los resultados y discusiones se evaluaron de acuerdo a :

Un primer grupo control negativo al cual se le denominó blanco al cual no se le administró ningún tratamiento.

Un segundo grupo control positivo al cual se le denominó Atorvastatina el cual fue tomado como referencia por presentar diferente mecanismo al de *Macrocystis pyrifer* a este se le administró la estatina anteriormente mencionada.

Un tercer grupo tratamiento uno al cual se le denominó dosis 0.8 mg/kg/día, el cual recibió la dosis mencionada de *Macrocystis pyrifer*.

Un cuarto grupo tratamiento dos al cual se le denominó dosis 1.6 mg/kg/día, el cual recibió la dosis mencionada de *Macrocystis pyrifer*.

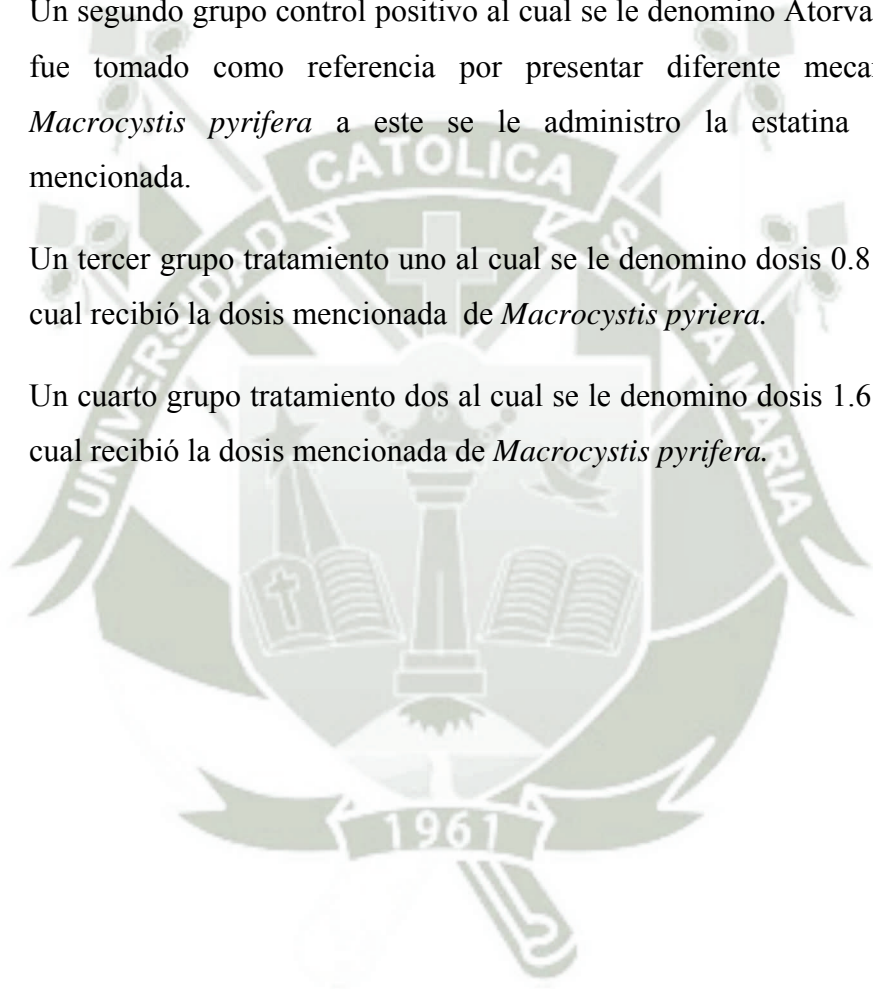


Tabla N ° 8. Efecto de *Macrocyctis pyrifera* sobre niveles de Colesterol Total en ratas de experimentación después de ser inducidas a una hiperlipidemia por un periodo de 45 días.

Tratamiento	Basal (mg/dl)	Hiperlipidemia (mg/dl)	15 días (mg/dl)	30 días (mg/dl)	45 días (mg/dl)
Control	5 43.6 +/- 7.02 A	167.7+/-45.61 A	154.68+/-46.25 A	141.72 +/- 43.57 A	130.84+/-43.67 A
Atorvastatina	5 54 +/- 22.56 A	168.3+/-23.56 A	91.34+/-3.79 A	73.34 +/- 8.09 B	50.18+/-8.65 B
0.8 mg de alga	5 49.4 +/- 13.22 A	150.12+/-20.76 A	120.96+/-33.93 A	80 +/- 5.39 B	44.42+/-8.14 B
1.6 mg de alga	5 48.8 +/- 13.49 A	159.28+/-30.45 A	99.62+/-17.20 A	61.76 +/- 7.61 B	43.71+/-3.78 B
ANOVA prueba de FC Fc= 0.46 p>0.05 Fc= 0.37 p>0.05 Fc=4.43 p<0.05 Fc= 12.51 p<0.01 Fc= 17.49 p<0.01					

FUENTE: Elaboración propia utilizando ANOVA y el test de Tuckey P (0.05).

En la Tabla N° 8 se observa los resultados del perfil lipídico sanguíneo de ratas en los diferentes grupos de experimentación sometidas a tratamiento con el alga marina *Macrocystis pyrifera* durante 45 días. Los resultados están expresados en promedio +/- desviación estándar. Asimismo se aplicó el ANOVA (Prueba de Fisher) y el Test de Tukey para establecer la efectividad de los tratamientos. En primer término se evaluó los niveles de Colesterol Total a nivel basal. Hiperlipidemia, 15 días, 30 días y 45 días de tratamiento, esto para todo el perfil lipídico. La evaluación a nivel basal muestra diferencias no significativas ($p>0.05$), fluctuando sus valores promedios entre 43.6 +/- 7.02 y 54 +/- 22.56. Posteriormente se produce hiperlipidemia encontrando diferencias no significativas en los diferentes grupos ($p>0.05$), los promedios en esta evaluación se incrementaron en cuatro veces, es decir alcanzaron promedios entre 150.12 +/- 20.76 a 168.3 +/- 23.56, este efecto se da a que todos los grupos recibieron la misma alimentación.

A los 15 días de aplicado el tratamiento con el alga marina (*Macrocystis pyrifera*) se mostró diferencias significativas en los valores de Colesterol Total de los diferentes grupos de estudio ($p<0.05$). En el tratamiento con 1.6 mg de alga marina se inicia una franca recuperación de los niveles de Colesterol Total, de la misma manera se da en los 30 días de evaluación las diferencias son consideradas altamente significativas ($p<0.01$). A los 45 días de evaluación las diferencias entre los tratamientos con el grupo control son consideradas altamente significativas ($p<0.01$), alcanzando en este tiempo promedios que son muy similares al promedio basal, no así en el grupo control en que se sigue manteniendo alto. Estos resultados ponen en evidencia la efectividad que tiene el alga marina sobre la reducción de los niveles de Colesterol Total.

Guevara en el 2009¹⁷ reportó resultados superiores a los encontrados en el presente estudio probablemente al tipo de tratamiento aplicado o a la diferencia de unidad experimental utilizado, cabe resaltar que *Macrocystis pyrifera* por su alto contenido en fibra permite reducir la metabolización del colesterol a nivel intestinal reduciendo de esta forma la absorción de colesterol exógeno.

Tabla N ° 9. Efecto de *Macrocystis pyrifera* sobre niveles de Triglicéridos en ratas de experimentación después de ser inducidas a una hiperlipidemia por un periodo de 45 días.

Tratamiento	Basal (mg/dl)	Hiperlipidemia (mg/dl)	15 días (mg/dl)	30 días (mg/dl)	45 días (mg/dl)	
Control	5	43.4 +/-15.71 A	110.63+/-12.3 A	105.46+/-46.25 A	102.54+/-15.05 A	96.54+/-16.8 A
Atorvastatina	5	40.4 +/-13 A	117.42+/-11.9 A	81.67+/-11.64 B	51.57+/-10.18 B	41.28+/-4.87 B
0.8 mg de alga	5	56.5 +/-6.46 A	118.28+/-8.06 A	86.66+/-14.09 B	79.14 +/-21.62 B	49.46+/-12.20 B
1.6 mg de alga	5	40.6+/-7.0 A	112.32+/-5.69 A	77.13+/-7.39 B	62.53+/-6.17 B	36.17+/-3.10 B
ANOVA prueba de FC						Fc= 32.95 p<0.01
		Fc= 2.3 p>0.05	Fc= 0.72 p>0.05	Fc=5.21 p<0.05	Fc= 11.77 p<0.01	Fc= 32.95 p<0.01

FUENTE: Elaboración propia utilizando ANOVA y el test de Tuckey P (0.05).

En lo referente al efecto del alga marina sobre los niveles de triglicéridos Tabla N°9 los valores basales de los diferentes grupos no mostraron significación estadística ($p > 0.05$), fluctuando sus promedios entre 40.4 ± 13 a 56.5 ± 6.46 , luego de producir hiperlipidemia los valores promedios de los triglicéridos se incrementan aproximadamente tres veces respecto a su valor basal, es decir sus promedios llegaron a valores entre 110.63 ± 12.3 y 118.28 ± 8.06 .

A partir de este momento se aplica el tratamiento de alga marina a las ratas de experimentación lográndose a los 15 días mostrar diferencias significativas de los grupos que recibieron tratamiento respecto al control. ($p < 0.05$), mostrando mayor eficacia el tratamiento con *Macrocystis pyrifera* a dosis de 1.6 mg/kg/día con un promedio de 77.13 ± 7.39 . A los 30 días los grupos que recibieron tratamiento muestran diferencias altamente significativas respecto al control ($p < 0.01$), y a los 45 días los promedios de los grupos que recibieron tratamiento con el alga marina se redujeron considerablemente hasta llegar a igualar los valores basales, el tratamiento con 1.6 mg/kg/día con un promedio de 36.17 ± 3.10 resultado más eficaz a diferencia del los demás grupos atorvastatina con un promedio de 41.28 ± 4.87 y 0.8 mg/kg/día con un promedio de 49.46 ± 12.20 con lo que respecta del control que tiene un promedio de 96.54 ± 16.8 , las diferencias entre los grupos que recibieron tratamiento con el control son altamente significativas ($p < 0.01$).

Los tratamientos con algas marinas resulta eficaz para reducir el nivel de triglicéridos, Guevara reporto valores de 97 mg/dl para la dieta control, 88.5 mg/dl para tratamiento uno, 93.5 mg/dl para tratamiento dos y 76.5 mg/dl para el tratamiento tres, estos resultados son inferiores a los obtenidos en el presente estudio *Macrocystis pyrifera* a una concentración adecuada y a un tiempo prudente esta sea más eficaz por el mecanismo que esta pueda tener como dice Nagaoca y colaboradores³² que hicieron un estudio efectuado en ratas donde dicen que las algas tienen efectos hipocolesterolemiantes inhibiendo la absorción del colesterol en el yeyuno y la reabsorción de ácidos biliares en el íleon.

Tabla N ° 10. Efecto de *Macrocystis pyrifera* sobre niveles de HDL en ratas de experimentación después de ser inducidas a una hiperlipidemia por un periodo de 45 días.

Tratamiento	Basal (mg/dl)	Hiperlipidemia (mg/dl)	15 días (mg/dl)	30 días (mg/dl)	45 días (mg/dl)
Control	5 31.42 +/-4.04	A 56.66+/-5.37	A 27.82+/-5.77	A 24.362+/-1.70	A 15.1+/-2.01
Atorvastatina	5 28.36 +/-3.26	A 54.97+/-4.62	A 36.05+/-6.91	A 32.40+/-7.49	B 21.65+/-6.65
0.8 mg de alga	5 24.46 +/-7.14	A 57.65+/-10.73	A 45.72+/-9.45	B 39.82 +/-6.25	B 26.08+/-10.91
1.6 mg de alga	5 26.28+/-7.07	A 57.4+/-8.28	A 46.52+/-3.78	B 40.23+/-4.47	B 34.46+/-2.69
ANOVA prueba de FC Fc= 1.39 p>0.05 Fc= 0.12 p>0.05 Fc=8.50 p<0.01 Fc= 9.49 p<0.01 Fc= 7.55 p<0.01					

FUENTE: Elaboración propia utilizando ANOVA y el test de Tuckey P (0.05).

Dentro del perfil lipídico también se evaluó el HDL colesterol Tabla N°10, encontrándose que los valores basales no mostraron significación estadística entre los grupos de estudio ($p > 0.05$) estos fluctuaron entre valores promedio de 24.46 ± 7.14 a 28.36 ± 3.26 . Luego de producir la hiperlipidemia estos valores se incrementaron considerablemente llegando a duplicar en todos los grupos en estudio, es decir sus promedios estuvieron entre 54.97 ± 4.62 a 57.65 ± 10.73 las diferencias entre los grupos para este periodo fueron estadísticamente no significativas ($p > 0.05$), debido a la administración de las mismas condiciones de alimentación para los diferentes grupos.

A partir de los 15 días se empieza a manifestar el efecto altamente significativo de los tratamientos en evaluación respecto al control. ($p < 0.01$), mostrando mayor eficacia el tratamiento con *Macrocystis pyrifera* a dosis de 1.6 mg/kg/día con un promedio de 46.52 ± 3.78 . A los 30 días se da el mismo comportamiento es decir las diferencias de los grupos que recibieron tratamiento muestran diferencias altamente significativas respecto al control ($p < 0.01$), mostrando mayor eficacia el tratamiento con el alga a dosis de 1.6 mg/kg/día con un promedio de 40.23 ± 4.47 produciéndose una recuperación progresiva de los niveles de HDL – colesterol hasta el día 45 en el cual los valores de los promedios de los grupos son iguales o están ligeramente por debajo de los valores basales, los que recibieron tratamiento con el alga marina aumentaron poco a poco hasta llegar a igualar o aumentar los valores basales, el tratamiento con 1.6 mg/kg/día con un promedio de 34.46 ± 2.69 resulto más eficaz a diferencia del los tratamientos con atorvastatina a dosis de 0.06 mg/kg/día con un promedio de 21.65 ± 6.65 y 0.8 mg/kg/día de alga con un promedio de 26.08 ± 10.91 con lo que respecta del control que tiene un promedio de 15.1 ± 2.01 que a los 45 días los valores en HDL – colesterol bajaron a diferencia del la concentración basal por lo que a diferencia entre los grupos que recibieron tratamiento con el control son altamente significativas ($p < 0.01$), esto ocurre debido a que *Macrocystis pyrifera* contiene en su composición ácidos grasos poliinsaturados que son aceites saludables para el organismo y para la salud humana.²⁰

Tabla N ° 11. Efecto de *Macrocystis pyrifera* sobre niveles de LDL en rata de experimentación después de ser inducidas a una hiperlipidemia por un periodo de 45 días.

Tratamiento	Basal (mg/dl)	Hiperlipidemia (mg/dl)	15 días (mg/dl)	30 días (mg/dl)	45 días (mg/dl)
Control	5 2.8 +/-3.56	A 83.8+/-43.55	A 94+/-59.20	A 90+/-51.04	A 91.2+/-46.02
Atorvastatina	5 18.6 +/-19.24	A 78.6+/-23.46	A 42.6+/-12.62	B 39.6+/-15.73	B 30.2+/-19.54
0.8 mg de alga	5 7.8 +/-3.9	A 78.2+/-27.82	A 59.6+/-34.09	B 23.8 +/-7.19	B 9.4+/-3.36
1.6 mg de alga	5 13.4+/-4.39	A 79.8+/-33.95	A 34.8+/-17.34	B 11.8+/-9.33	B 1.8+/-1.48
ANOVA prueba de FC	Fc= 2.24 p>0.05	Fc= 0.03 p>0.05	Fc=2.7 p<0.05	Fc= 7.91 p<0.01	Fc= 13.06 p<0.01

FUENTE: Elaboración propia utilizando ANOVA y el test de Tuckey P (0.05).

El último componente del perfil lipídico evaluado fue el LDL Tabla N°11 colesterol el mismo que no muestra diferencias significativas en los valores basales ($p > 0.05$) sus promedios fluctúan entre 2.8 ± 3.56 a 18.6 ± 19.24 es decir existe una amplia variación en los niveles basales lo que podría deberse al estrés que presentan las unidades experimentales (ratas de experimentación). Al provocar la hiperlipidemia se logra elevar considerablemente los valores de LDL hasta cuatriplicar sus valores basales, alcanzando promedios entre 78.2 ± 27.82 y 83.8 ± 43.55 , debido a la dieta aplicada a todos los grupos experimentales.

A partir de los 15 días y 30 días en los grupos con tratamiento se inicia una reducción de los niveles de LDL los tratamientos en evaluación respecto al control, mostrando mayor eficacia el tratamiento con *Macrocystis pyrifera* a dosis de 1.6 mg/kg/día con un promedio de 34.8 ± 17.34 , muestran diferencias altamente significativas respecto al control ($p < 0.05$), mostrando mayor eficacia el tratamiento con el alga a dosis de 1.6 mg/kg/día con un promedio de 11.8 ± 9.33 produciéndose una reducción progresiva de los niveles de LDL – colesterol se mantiene a través de las diferentes evaluaciones, hasta el día 45 en el cual los valores de los promedios de los disminuyen considerablemente igualando a los valores basales, los que recibieron tratamiento con el alga marina disminuyeron poco a poco, el tratamiento con 1.6 mg/kg/día con un promedio de 1.8 ± 1.48 resultado más eficaz a diferencia de los tratamientos con atorvastatina a dosis de 0.06 mg/kg/día con un promedio de 30.2 ± 19.54 y 0.8 mg/kg/día de alga con un promedio de 9.4 ± 3.36 con lo que respecta del control que tiene un promedio de 91.2 ± 46.02 , es importante mencionar que a los 45 días los valores de atorvastatina a nivel de acción LDL – colesterol es baja en comparación con los grupos que recibieron tratamiento, la atorvastatina está eficaz contra las LDL- colesterol debido a que la atorvastatina bloquea la síntesis hepática del colesterol produce una activación de las proteínas reguladoras que activan la transcripción de proteínas y, por tanto, producen una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito .⁴⁵

Como resultado de estos cambios, el cociente entre Colesterol total y Colesterol HDL , así como el cociente entre Colesterol LDL y Colesterol HDL se reducen, a diferencia de *Macrocystis pyrifera* que es un polisacárido, debiéndose a este la actividad hiperlipidémica, sabiendo que los ácidos biliares son producidos por el hígado y llevados por ciclo vial al intestino donde son absorbidos hacia la circulación liberando ácidos libres y colesterol, y es donde actúa el alga la cual va formar compuestos insolubles con los ácidos biliares la cual va ser que no se absorba hacia la circulación, en consecuencia el colesterol que está en la misma va ser absorbido y eliminado del organismo y este va tomar colesterol de las reservas y de esta manera disminuye los niveles de perfil lipídico como fue mencionado por Nagaoka y colaboradores³²

Tabla N ° 12. MANOVA para interacción tratamientos tiempos de evaluación de niveles de colesterol total.

Fuentes de Variabilidad	Suma Cuadrados	GL	Cuadrado Medio	Fc	Significancia
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Tratamiento	32705.9	3	10902	17.44	p<0.01
B: Tiempo	155871	4	38967.9	62.32	p<0.01
INTERACCIONES					
AB	26930.5	12	2244.21	3.59	p<0.01
Residuo	50022.1	80	625.27		
TOTAL	265530	99			

FUENTE: Elaboración propia utilizando MANOVA.

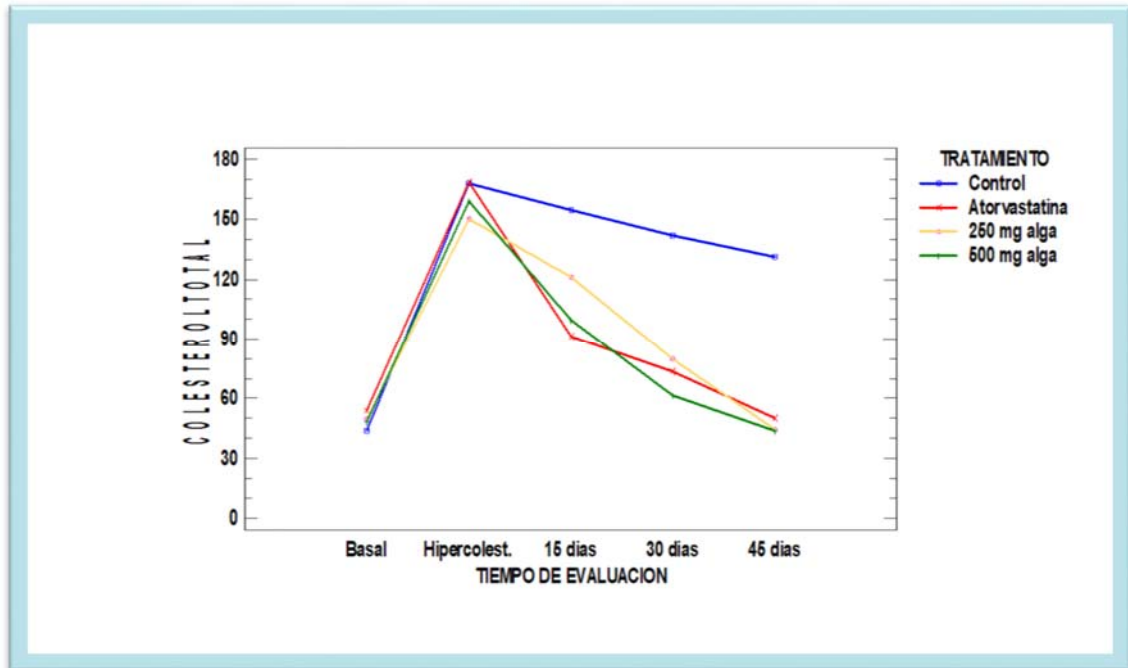


Gráfico N° 1. *Interacción entre tratamiento y tiempo de evaluación para colesterol total*

En la Tabla N° 12 y Gráfico N° 1 se muestran los resultados de la interacción entre el tratamiento y el tiempo de aplicación de los tratamientos. A través del MANOVA, se encontró que tanto para los tratamientos, tiempo y la interacción las diferencias resultaron altamente significativas ($p < 0.01$). Los valores basales están alrededor de un promedio de 43.6 hasta 54, para luego incrementarse hasta valores que fluctúan entre 159.29 a 168.3 correspondiente a la hiperlipidemia, a partir de los 15, 30 y 45 días se aprecia una franca reducción en los valores de Colesterol Total igualándose a los valores basales. Es importante mencionar que a los 30 días la concentración de 1.6 mg es la que produce mayor reducción en los valores de Colesterol Total, llegando a un valor promedio de 61,76. Estos resultados permiten afirmar que el tratamiento con el alga marina es efectivo mostrando su máxima efectividad a los 45 días de tratamiento debido al mecanismo de acción que está presente a nivel de colesterol en el intestino y el íleon a nivel de ácidos biliares mencionado por Nagaoka y colaboradores.³²

Tabla N° 13. MANOVA para interacción tratamientos tiempos de evaluación de niveles de Triglicéridos

Fuentes de Variabilidad	Suma Cuadrados	GL	Cuadrado Medio	Fc	Significancia
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Tratamiento	11149.2	3	3716.4	26.53	p<0.01
B: Tiempo	59726.3	4	14931.6	106.6	p<0.01
INTERACCIONES					
AB	11133.2	12	927.76	6.62	p<0.01
Residuo	11205.9	80	140.07		
TOTAL	93214.5	99			

FUENTE: Elaboración propia utilizando MANOVA.

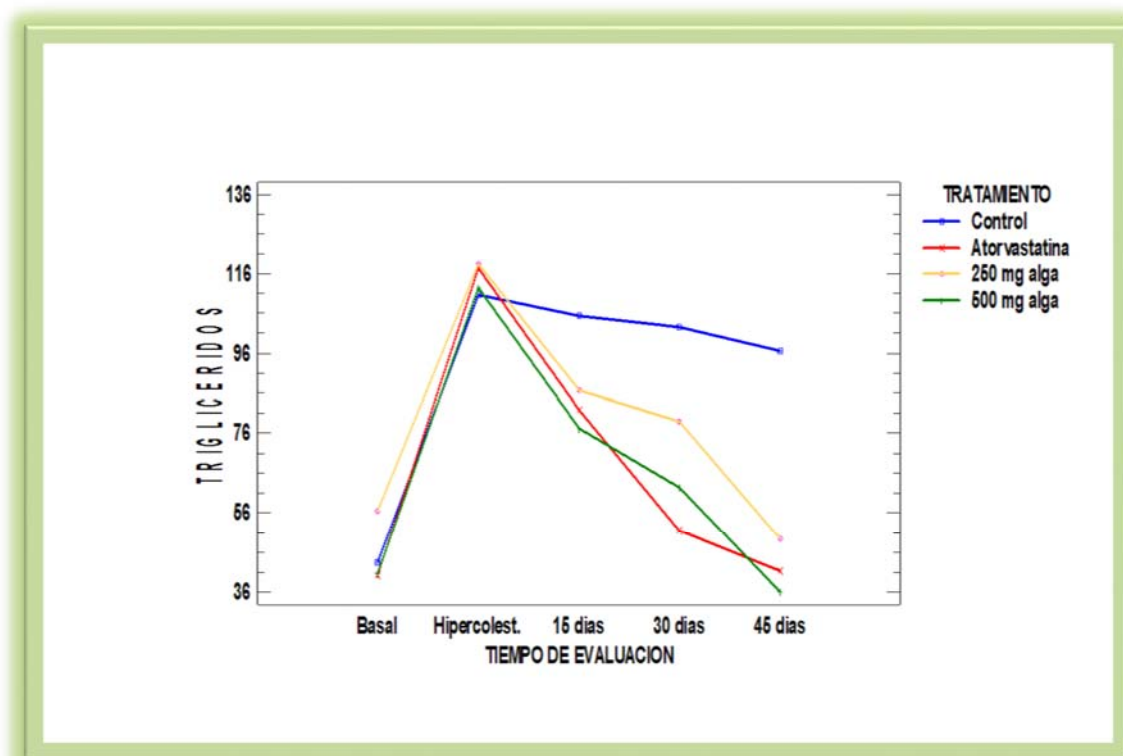


Gráfico N° 2. Interacción entre tratamiento y tiempo de evaluación para Triglicéridos

Es importante mencionar que en la Tabla N° 13 y Gráfico N° 2 se muestran los resultados a través del MANOVA para la interacción entre los tratamientos al tiempo y su interacción. Las diferencias en los tres casos fueron altamente significativas ($P < 0.01$). Esto implica que existe alta interacción entre el efecto que producen los tratamientos con el tiempo de evaluación a partir de la hiperlipidemia a los 15, 30 y 45 días se nota una franca recuperación de los niveles de triglicéridos de tal forma que a los 45 días se logra igualar a los valores basales, con lo que se demuestra la efectividad del alga marina en el tratamiento del perfil lipídico. Resultando que la Atorvastatina y 1.6 mg del alga son los tratamiento más efectivos debido a los diferentes mecanismos de los dos, la atorvastatina que actúa directamente en la síntesis de colesterol, y del alga a nivel de ácidos biliares haciendo que esta se una a los ácidos biliares y se eliminen según Nagaoca y colaboradores³².

Tabla N° 14. MANOVA para interacción tratamientos tiempos de evaluación de niveles de HDL

Fuentes de Variabilidad	Suma Cuadrado	GL	Cuadrado Medio	Fc	Significancia
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Tratamiento	1444.77	3	481.589	11.47	$p < 0.01$
B: Tiempo	12906.8	4	3226.69	76.86	$p < 0.01$
INTERACCIONES					
AB	1718.83	12	143.235	3.41	$p < 0.01$
Residuo	3358.5	80	41.9812		
TOTAL	19428.8	99			

FUENTE: Elaboración propia utilizando MANOVA.

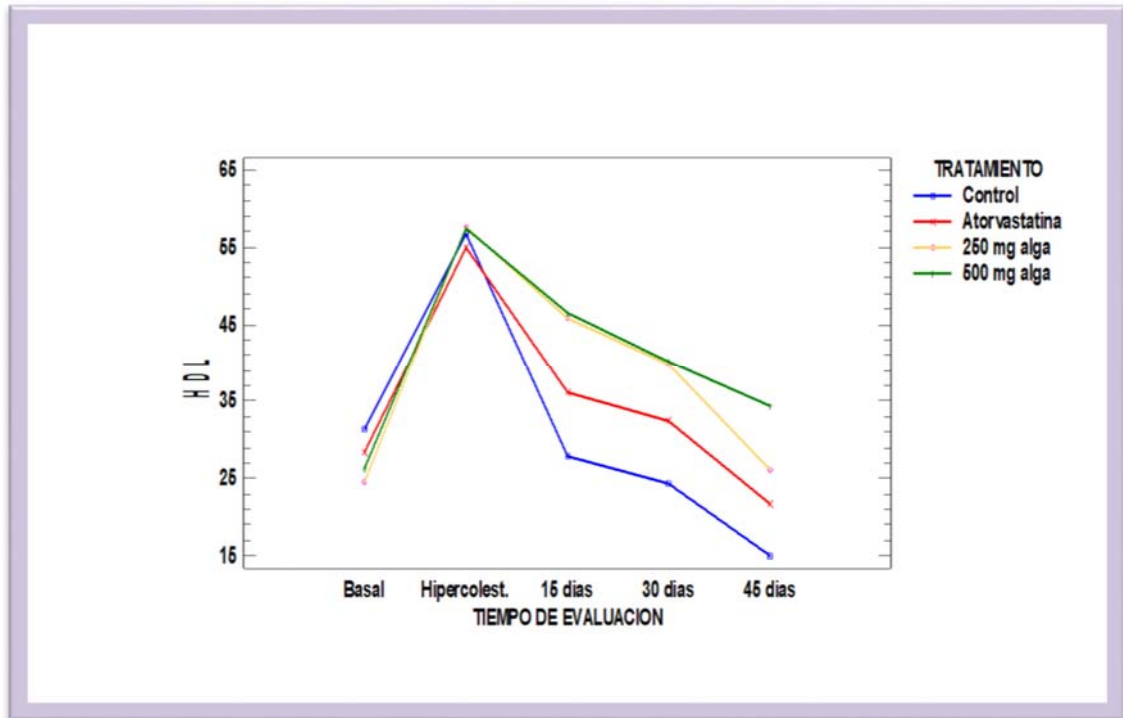


Gráfico N° 3. *Interacción entre tratamiento y tiempo de evaluación para HDL*

En la Tabla N° 14 y Gráfico N° 3 se evidencian los resultados a través del MANOVA para tratamientos, tiempos e interacción de los niveles de HDL se encontró que los tres componentes muestran diferencias altamente significativas ($p < 0.01$). Se muestra que los valores de HDL presentan disminución gradual entre los 15 a 45 días llegando los tres grupos de tratamientos alcanzar sus valores basales, no sucediendo lo mismo con el grupo control el cual disminuye sus niveles de HDL por debajo del valor basal alcanzando un promedio a los 45 días dando como consecuente una vez más que el alga tiene efecto favorables sobre la salud además de disminuir el colesterol total, triglicéridos y LDL – colesterol llamado colesterol malo aumenta levemente el HDL – colesterol debido a que se les seguía administrando la misma dieta elevada en colesterol, a diferencia del alga esta es beneficiosa para la salud humana debido a los ácidos grasos poliinsaturados que esta contienen ⁴⁵.

Tabla N° 15. MANOVA para interacción tratamientos tiempos de evaluación de niveles de LDL

Fuentes de Variabilidad	Suma Cuadrados	GL	Cuadrado Medio	Fc	Significancia
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Tratamiento	28024.6	3	9341.53	12.11	p<0.01
B: Tiempo	54555.3	4	13638.8	17.68	p<0.01
INTERACCIONES					
AB	25527.1	12	2127.26	2.76	p<0.01
Residuo	61699.2	80	771.24		
TOTAL	169806	99			

FUENTE: Elaboración propia utilizando MANOVA.

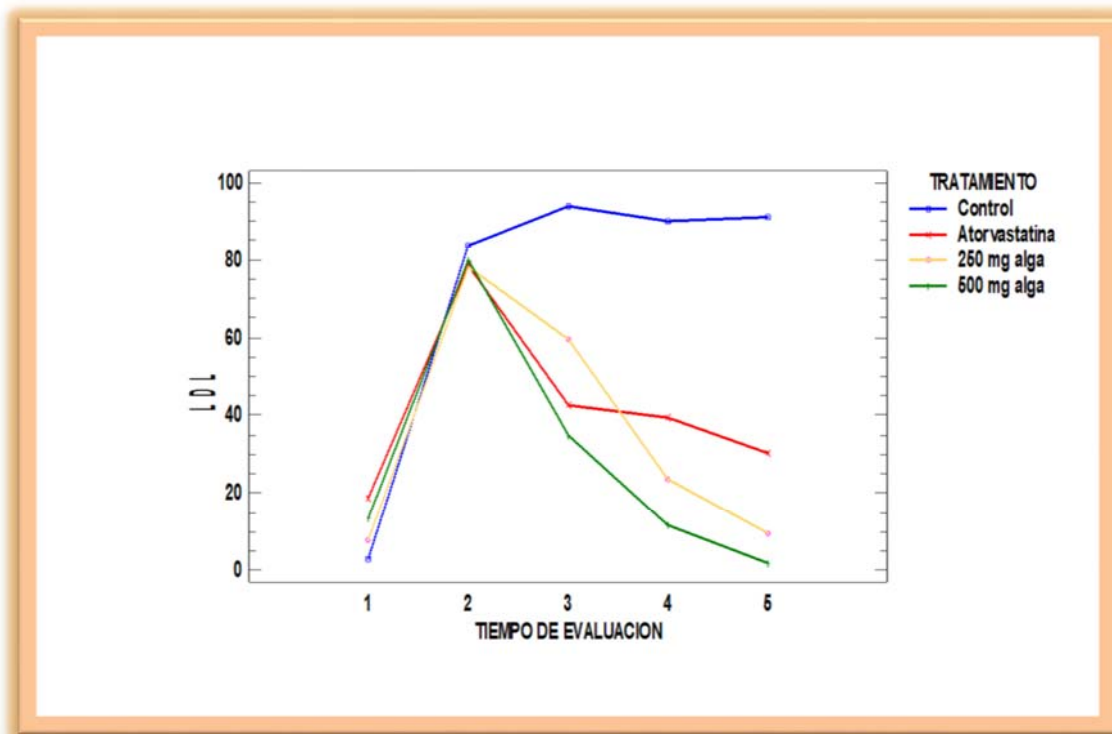


Gráfico N° 4. Interacción entre tratamiento y tiempo de evaluación para LDL

En la Tabla N° 15 y Gráfico N° 4 se muestran los resultados para la interacción tratamientos con el tiempo de evaluación, se encontró con el MANOVA diferencias altamente significativas en los niveles de LDL- colesterol ($p < 0.01$) Como se aprecia en la grafica a partir de la producción de la hiperlipidemia los niveles de LDL- colesterol empiezan a disminuir considerablemente a partir de los 15 días siendo la mayor reducción a este tiempo el tratamiento con alga de 1.6 mg/kg/día, a los 30 dias de tratamiento sigue siendo la misma en disminuir el LDL – colesterol, al alcanzar los 45 días disminuyen todos los tratamientos alcanzando valores similares a los basales en los grupos de tratamientos con el alga marina, en cambio con Atorvastatina el promedio se reduce pero no logra alcanzar su nivel basal, debido a los diferentes mecanismos que presentan los dos tipos de tratamiento la atorvastatina actuando a nivel de producción de colesterol y el alga actúa uniéndose a los ácidos biliare e impidiendo su reabsorción. De esta manera se fomenta la transformación del colesterol hepático en ácidos biliare. Secundariamente, la disminución del colesterol incrementa la actividad de los receptores LDL de los hepatocitos, con lo que se incrementa la eliminación del colesterol LDL plasmático.⁴⁵

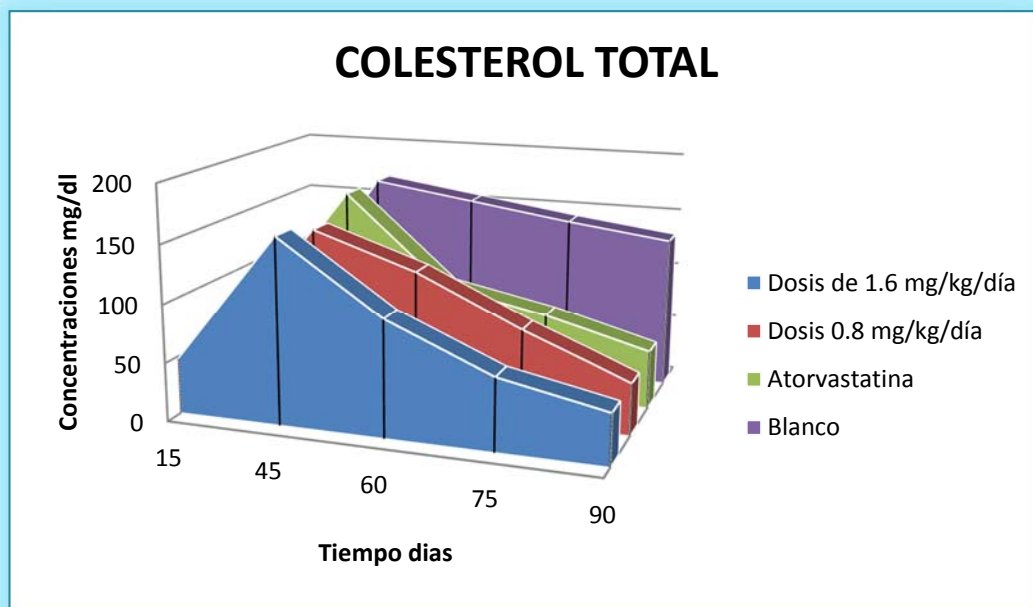


Gráfico N° 5. Áreas bajo la curva entre los diferentes tratamientos para colesterol total

Tabla N° 16. Áreas Bajo la Curva de Diferentes Tratamientos para el Colesterol Total

Blanco	Atorvastatina	Dosis de 0.8 mg	Dosis de 1.6 mg
10687.68	7723.32	8002.86	7441.08

En la Tabla N° 16 y el Grafico N° 5 se muestra la comparación entre Áreas Bajo la Curva a los diferentes tratamientos aplicados a los animales de experimentación, con respecto al Colesterol Total se observa que existe una variación entre el Blanco, la atorvastatina y las dosis de alga de 0.8 mg y 1.6 mg siendo el Área más predominante la del Blanco y la más pequeña la de dosis de 1.6 mg esto nos dice que la concentración de colesterol no bajo en el blanco debido a que este grupo no recibió ningún tratamiento y siguió con la misma dieta de colesterol hasta el final, pero a diferencia del tratamiento con el alga a dosis de 1.6 mg/kg/día hubo un descenso del colesterol total debido a que esta tiene un mecanismo a nivel de íleon haciendo que el colesterol se una a los ácidos biliares y estos sean arrastrados hasta su eliminación haciendo que el organismo tome el colesterol de las reservas y de esta manera disminuya el perfil lipídico.

45,32

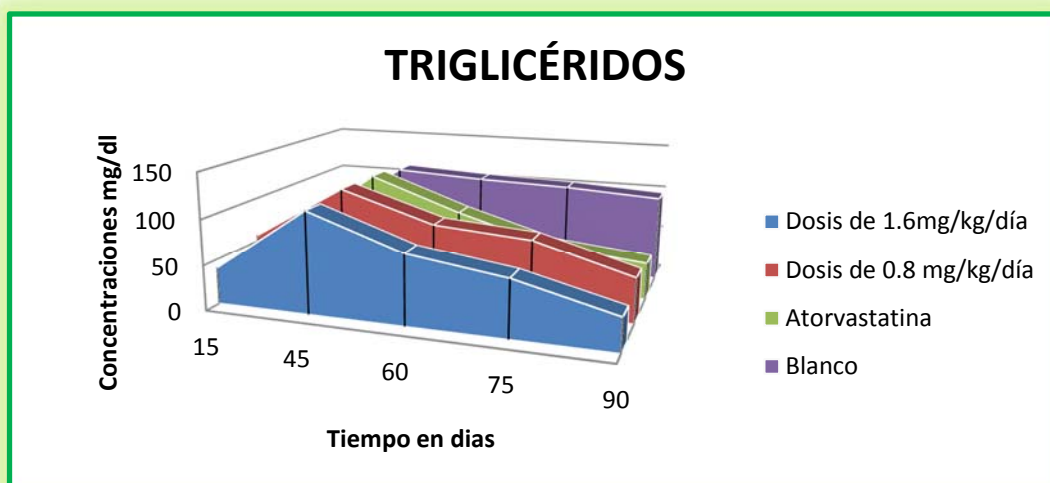


Gráfico N° 6. Áreas bajo la curva entre los diferentes tratamientos para Triglicéridos

Tabla N° 17. Áreas Bajo la Curva de Diferentes Tratamientos para Triglicéridos

Blanco	Atorvastatina	Dosis de 0.8 mg	Dosis de 1.6 mg
7449.75	5865.57	6593.715	5776.365

En la Tabla N° 17 y el Grafico N° 6 se muestran los resultados de Áreas Bajo la Curva a los diferentes tratamientos aplicados a los animales de experimentación, con respecto a los Triglicéridos y se observa que existe una variación entre grupos de tratamiento siendo el Área más predominante la del Blanco y la más pequeña la de dosis de 1.6 mg entendiendo que a una mayor área, las concentraciones de colesterol total son más elevadas, el tratamiento con el alga a dosis de 1.6 mg/kg/día tuvo un descenso en Triglicéridos debido a que captura el colesterol con los ácidos biliares haciendo que esta sea eliminada del organismo y este tome colesterol de las reservas no dejando de mencionar a la atorvastatina que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, que es un metabolito clave en la biosíntesis de colesterol de esta manera inhibe la producción del colesterol.⁴⁵

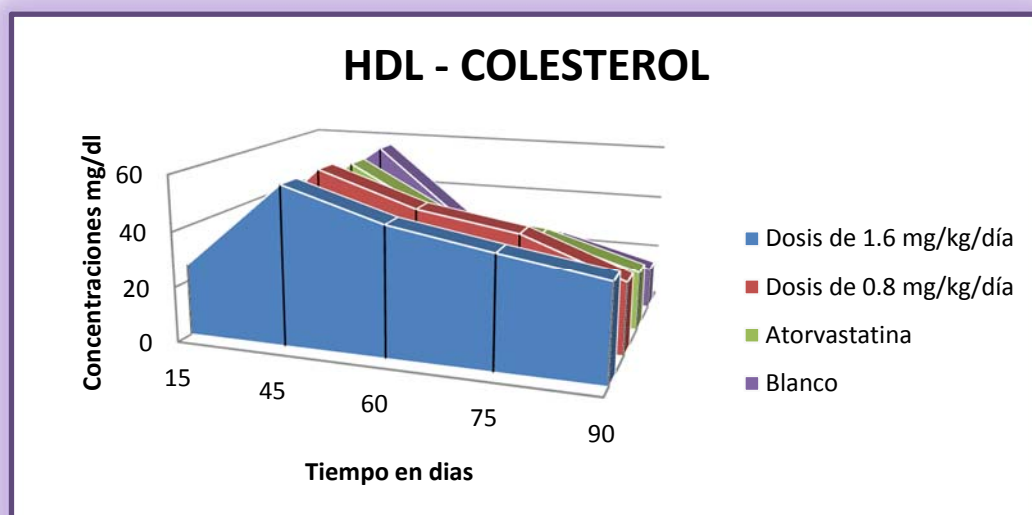


Gráfico N° 7. Áreas bajo la curva entre los diferentes tratamientos para HDL- colesterol

Tabla N° 18. *Áreas Bajo la Curva de Diferentes Tratamientos para el HDL – Colesterol*

Blanco	Atorvastatina	Dosis de 0.8 mg	Dosis de 1.6 mg
2615.1	2908.98	3302.22	3397.23

En la Tabla N° 18 y en el Grafico N° 7 se muestra que en la comparación de Áreas Bajo la Curva con respecto a HDL – Colesterol hay una variación entre grupos de tratamiento siendo el Área más grande la de dosis de 1.6 mg y la más pequeña la del Blanco sobreentendiendo que a mayor área quiere decir que hay un aumento de colesterol bueno y se puede interpretar que es debido a que el alga *Macrocystis pyrifera* contiene diferentes compuestos en su composición y entre ellos contiene fibra dietética y ácidos esenciales los cuales ayudan aumentar los niveles de HDL – colesterol , y a menor área nos dice que hubo una disminución de HDL – Colesterol que es debido a que a nuestro Blanco se le siguió dando la misma dieta la cual ocasionó la disminución del HDL – Colesterol.

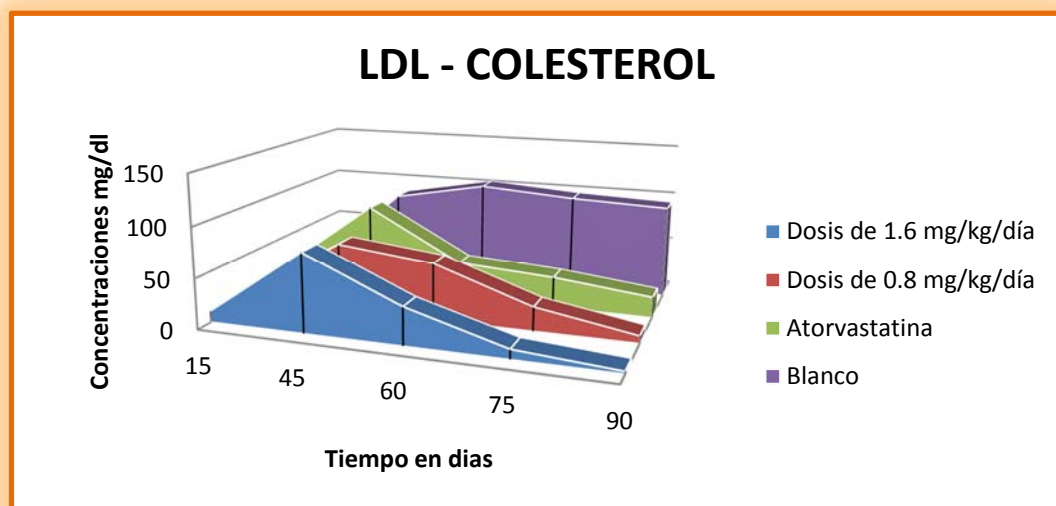


Gráfico N° 8. *Áreas bajo la curva entre los diferentes tratamientos para LDL- colesterol*

**Tabla N° 19. Áreas Bajo la Curva de Diferentes Tratamientos para el LDL –
Colesterol**

Blanco	Atorvastatina	Dosis de 0.8 mg	Dosis de 1.6 mg
6445.5	3582	3301.5	2866.5

Y por último en la Tabla N° 19 y Grafico N° 8 se muestra que en la comparación de Áreas Bajo la Curva con respecto al LDL- Colesterol hay una variación entre el Blanco, Atorvastatina y las dosis de alga de 0.8 mg/kg/día y 1.6 mg/kg/día siendo el Área más grande la del Blanco y la más pequeña la de dosis de 1.6 mg debido al mecanismo de acción de *Macrocystis pyrifera* que por medio de los polisacáridos y la fibra dietética que esta contiene estos absorben agua en la matriz del alginato las cuales tienen la propiedad de migrar aumentando el volumen de los residuos fecales dentro del estomago a nivel de yeyuno e íleon aumentando el peristaltismo intestinal absorbiendo con los ácidos biliares el colesterol consumido y consigo algunos nutrientes para el organismo facilitando así el tránsito intestinal y dado que el organismo necesita nutrientes para su supervivencia los toma de las reservas que se tuvo de colesterol y de esta manera es que se reduce el perfil lipídico dando al organismo sensación de plenitud.³²

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos y luego de analizados estadísticamente podemos concluir que:

1. Se logró inducir la hiperlipidemia en las ratas de experimentación a través de una dieta rica en colesterol (tortillas de yemas de huevo y de sesos) la cual fue medida al pasar los 45 días dieta con colesterol, con métodos ya estandarizados.
2. Se evaluó el efecto de *Macrocystis pyrifera* después de 15,30 y 45 días de administración del el alga a dosis de 0.8 mg/Kg/día y 1.6 mg/Kg/día y produjo una disminución significativa en los niveles séricos de Colesterol Total, LDL - Colesterol y Triglicéridos.
3. Al evaluar la dosis de *Macrocystis pyrifera* la concentraciones de 1.6 mg/kg/día. actúa eficazmente a nivel de perfil lipídico.
4. Se logró establecer el efecto de *Macrocystis pyrifera* L. sobre la hiperlipidemia causada en ratas mediante una dieta rica en colesterol.

RECOMENDACIONES

- 1.- Se sugiere llevar a cabo estudios de toxicidad.
- 2.- Se sugiere llevar a cabo ensayos experimentales a nivel clínico.
- 3.- Realizar estudios específicos sobre los posibles principios activos responsables de este efecto hipocolesteromiante que se encuentren en *Macrocystis pyrifera L.* que implique una separación de sus componentes, lo cual podría ser materia de otro trabajo de investigación.
- 4.- Realizar un estudio comparativo entre el alga estudiada y la colestiramina.
5. Comparar el alga estudiada con alguna otra alga.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACLETO, C. y ZUÑIGA, R. (1998).” Introducción a las algas”. Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 1ra Ed. Lima, Perú.
2. AGARTH, C.A. (1820 '1821').”*Species algarum rite cognitae*”, cum synonymis, differentiis specificis et descriptionibus succinctis. Volumen primum. Pars prima.
3. ALDAVE G , (1989) “ Algas en la alimentación humana” 1ra edición
4. ALVEAL, K., ROMO, H. & AVILA, M. (1982). “Estudio del ciclo de vida de *Macrocystis pyrifera* de Isla Navarino”, Chile.
5. ARTEAGA A. MAIZ A., OLMOS P. y VELASCO N. (1997) “Manual de Diabetes y Enfermedades Metabólicas” .Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. P. Universidad Católica de Chile.
6. BUSCHMANN, A; ALVEAL, K. & ROMO. H. (1984). “Biología de *Durvillaea antarctica* (Phaeophyta, Durvilleales) en Chile centro-sur. Morfología y Reproducción”. Memorias de la Asociación Latinoamericana de Acuicultura
7. BOHINSKY, R. (1999). “Bioquímica. Editorial Addison – Wesley Iberoamericana.
8. CALVO, M.C,(2005). “Bioquímica y Fisopatología de la Nutrición” Editorias IDE. 1ª Ed. Dislipidemias y Ateroesclerosis en Cascales A.M, Espinos P. B, Garcia, B.P. España.
9. CAPITÁN HAYA (2010) Vademécum Internacional 38,28020 ,Madrid , España
10. CESIL (2001) “Essential of Medecine” 5ª Ed Philadelphia W.B Saunders.
11. CERVERA, CLAPES Y RIGOLFLS. “Alimentación y Dieto terapia”. 4ºEd. Salud y Dietas.
12. DEVLIN, T.M. (2004). “Bioquímica” 4ª. Ed. Reverte Barcelona.

13. DIAZ P.J., FERNÁNDEZ del BARRIO, M. T., PAREDES, S.F., (1997) “Aspectos Básicos de Bioquímica Clínica”. Editorial Díaz de Santos, 1ª ed . Madrid, España
14. ETCHEVERRY, H. & LÓPEZ, G.L. (1982). “Estudios Químicos en Macrocytis, constituyentes inorgánicos y orgánicos”. Rev. Biología Marina
15. FARQUARSON, C. (2000).”Fisiología Humana” .Lipoproteínas. Catedra 1. Universidad Nacional del Nordeste.
16. GRAHAM M.H , VÁSQUEZ A.H ,BUSCHMANN (2007) “Ecología Global de las algas gigantes Macrocytis” ∴ Desde ecotipos en los ecosistemas Oceanografía y Biología Marina.
17. GUEVARA, J (2009). Enriquecimiento de la carne de cuy con ácidos grasos omega 3 mediante la suplementación de las dietas con aceite de pescado y semillas de sacha inchi . Tesis PH.D. en ciencia animal UNALM. Lima-Perú.
18. HARRISON: “Principios de Medicina Interna” Sec 2 XIV Edicion, Vol I Editorial Interamericana
19. HARPER “Bioquímica Ilustrada” 28^{AVA} Ed :Robert K. Murray ,David A Bender , Kathleen M. Botham , Peter J Kennelly , Victor W Rodwell , P Anthony Weil . Bioenergética y el Metabolismo de Carbohidratos y Lípidos Sección 2.
20. HERZZENTRUM DORTMUND (2010) Geosalud cardiologo Emilio Luengo Dislipemias de la Sociedad Española de Cardiología
21. HELLER, R. F., DESCAMPS, O., HONDEDKIJN, J., (1998), “LDL Oxidation”: therapeutic perspectives, Atherosclerosis
22. HORTON, H. (1993). “Bioquímica”. Ed Prentice .Hall. 1ª Ed Mexico Pag 1-45.
23. JOAQUIN BONAL DE FALGAS. “Farmacia Clínica”. Vol I. Servicio de Farmacia Hospital.
24. KUMAR, MBBS, MD, FRC Path, V.; ABUL K. ABBAS, MBBS, NELSON FAUSTO, MD and JON ASTER, MD (2009). “Blood vessels:

- Atherosclerosis”. 8^a Ed .En Saunders (Elsevier). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*.
25. LA JUSTICIA BERGASA ANA MARIA (2002) “Colesterol, Triglicéridos y su control”
 26. LUSIS, J.A., FOGELMAN, M.A., FONAROW, C., (2004), “Genetic Basis of atherosclerosis”: Part I New Genes And Pathways. *Circulation*.
 27. MERCK ‘ ‘ De información médica general Segunda Edicion ‘ ‘Merck Sharp & Dohme , MMVIII EDITORIAL OCEANO. Trastornos Nutricionales y del Metabolismo Seccion 12.
 28. MEDSCAPE “Journal Med”: Vols. 10 to 11; 2008 to 2009
 29. MOSINGER, J. B., (1999), “Biochimica et Biosphica” Higher Cholesterol in human LDL is associated with the increase of oxidation susceptibility and the decrease of antioxidant defense: experimental and simulation data.
 30. MOURELLE, L . “Tecnicas Hidrotermales y Estetica del Bienestar” . Rosa Meijide Failde, Antonio Freire Magariños , Francisco Maraver Eyzaguirre, Maria Isabel Carretero Leon. Ediciones Paraninfo.
 31. MURRAY R, (2001). “Bioquimica de Harper”. Ed . El manual moderno. 15^a Ed. Mexico.
 32. NAGAOKA, S;SHIMIZU K; KANEKO,H; SHIBAYAMA, F; MORIKAWA ,K; KANAMARU Y; OTZUKA,A ; HIRAHASHI , T . AND KATO T (2005). A novel protein c-phycoyanin plays a crucial role in the hypocholesterolemic action of *Spirulina platensis* concentrate in rats, *Journal of Nutrition*.
 33. NASSIF, H. ANELE, C.E. DT. (1997). Artículos de revision. Lipoproteínas; *Rev. Cubana Hematológica Inmunológica Haban Cuba*.
 34. NEERAS, S. NAVAL, M.D, PAUL,A “Advances in the management of spontaneous” Intracerebral Hemorrhage.
 35. ORTIZ V. (2011). Composición nutricional y funcional del algas pardas *Macrocystis pyrifera*.

36. PANIAGUA,R, (2007), “Biología Celular”, Capitulo 2: Membranas plasmáticas y membranas citoplasmáticas, 3era. Edicion, Mc Graw – Hill Interamericana, España
37. PACHECO, L. (2006).”Bioquímica Medica”, Ed limusa, México.
38. PEÑA SALAMANCA, E. J, PALACIOS PEÑARANDA, M.L, OSPINA ALVAREZ, N “Algas como indicadores de contaminación” 1ra edición Universidad del Valle.
39. PLANA, J.; MANSILLA, A.; PALACIOS, M. & NAVARRO, N. (2007). “Estudio poblacional de *Macrocystis pyrifera* (L.) C. Agardh (Laminariales: Phaeophyta) en ambientes protegido y expuesto al oleaje en Tierra del Fuego”. Gayana,
40. QUIMICA SUIZA. (2000) “Diccionario de especialidades Farmacéuticas”. Perú.
41. RAYMOND CHANG. “Química General” 7a Ed.
42. SALGADO P., (1992), “Estudio epidemiológico de colesterol”, en población de Acapulco Mexico, Salud Publica Mexico.
43. SANTELICES, BERNABÉ. (1991). “Algas Marinas de Chile; distribución, ecología, utilización y diversidad”. Ed. Universidad Católica de Chile; 1º Ed;Chile.
44. TEMPLE, WD, AA BOMKE, (1989)“Efectos de kelp (*Macrocystis pyrifera* y *Ecklonia maxima*) aplicaciones foliares de frijol de crecimiento de cultivos” , Plant and Soil.
45. TAPIA YENIFER , GAMARRA LUISA (2011).Perfil lipidico.
46. TORRES, M. (1998). “Lípidos y lipoproteínas Plasmáticas. Cubana Cardiol Cir. Cardiovasc C- 12.

ANEXOS



Anexo N°1. Pesos de las ratas en g durante todo el proyecto

PESOS DE LAS RATAS EN GRAMOS DURANTE TODO EL PROYECTO

GRUPOS EXPERIMENTALES	BASAL	HIPERLIPIDEMIA	15 DÍAS DE TTO	30 DÍAS DE TTO	45 DÍAS DE TTO
BLANCO	225	244	250	258	262
	228	241	260	271	280
	250	274	284	290	295
	222	252	263	272	280
DOSIS 0.8 mg/kg/día	242	260	266	275	281
	270	285	265	255	250
	249	280	245	245	235
	277	290	275	263	250
DOSIS 1.6 mg/kg/día	238	265	237	231	229
	228	265	238	230	226
	239	269	233	229	209
	255	272	256	242	220
	249	279	244	232	219
	276	294	234	224	198
	252	275	255	245	212

Anexo N° 2 ANOVA para Perfil Lipídico Colesterol total

Tabla ANOVA para Colesterol total basal por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	274	3	91.3333	0.46	0.7151
Intra grupos	3187.2	16	199.2		
Total (Corr.)	3461.2	19			

Tabla ANOVA para Colesterol total con hipercolesterolemia por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	1094.99	3	364.997	0.37	0.7788
Intra grupos	15975.1	16	998.441		
Total (Corr.)	17070	19			

Tabla ANOVA para Colesterol total a los 15 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	11978.7	3	3992.91	4.43	0.0189
Intra grupos	14407	16	900.436		
Total (Corr.)	26385.7	19			

Tabla ANOVA para Colesterol total a los 30 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	19235.6	3	6411.88	12.51	0.0002
Intra grupos	8203.56	16	512.723		
Total (Corr.)	27439.2	19			

Tabla ANOVA para Colesterol total a los 45 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	27053	3	9017.66	17.49	0
Intra grupos	8249.3	16	515.581		
Total (Corr.)	35302.3	19			

Anexo N° 3 ANOVA para Perfil Lipidico Triglicéridos

Tabla ANOVA para Triglicéridos basal por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	886.95	3	295.65	2.3	0.1165
Intra grupos	2058.8	16	128.675		
Total (Corr.)	2945.75	19			

Tabla ANOVA para Triglicéridos con hipercolesterolemia por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	212.226	3	70.7421	0.72	0.5535
Intra grupos	1567.98	16	97.999		
Total (Corr.)	1780.21	19			

Tabla ANOVA para Triglicéridos a los 15 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	2324.16	3	774.721	5.21	0.0106
Intra grupos	2377.83	16	148.614		
Total (Corr.)	4701.99	19			

Tabla ANOVA para Triglicéridos a los 30 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	7378.93	3	2459.64	11.77	0.0003
Intra grupos	3343.17	16	208.948		
Total (Corr.)	10722.1	19			

Tabla ANOVA para Triglicéridos a los 45 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	11480.1	3	3826.7	32.95	0
Intra grupos	1858.11	16	116.132		
Total (Corr.)	13338.2	19			

Anexo N° 4 ANOVA para Perfil Lipidico HDL

Tabla ANOVA para HDL basal por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	133.842	3	44.614	1.39	0.281
Intra grupos	512.24	16	32.015		
Total (Corr.)	646.082	19			

Tabla ANOVA para HDL con hipercolesterolemia por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	21.8779	3	7.29262	0.12	0.9442
Intra grupos	936.451	16	58.5282		
Total (Corr.)	958.329	19			

Tabla ANOVA para HDL a los 15 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	1177.41	3	392.468	8.5	0.0013
Intra grupos	738.64	16	46.165		
Total (Corr.)	1916.04	19			

Tabla ANOVA para HDL a los 30 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	840.247	3	280.082	9.49	0.0008
Intra grupos	472.127	16	29.508		
Total (Corr.)	1312.37	19			

Tabla ANOVA para HDL a los 45 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	990.219	3	330.073	7.55	0.0023
Intra grupos	699.038	16	43.6899		
Total (Corr.)	1689.26	19			



Anexo N° 5 ANOVA para Perfil Lipidico LDL

Tabla ANOVA para LDL basal por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	702.55	3	234.183	2.24	0.1226
Intra grupos	1670	16	104.375		
Total (Corr.)	2372.55	19			

Tabla ANOVA para LDL con hipercolesterolemia por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	98.2	3	32.7333	0.03	0.9927
Intra grupos	17495.6	16	1093.48		
Total (Corr.)	17593.8	19			

Tabla ANOVA para LDL a los 15 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	10368.6	3	3456.18	2.7	0.0807
Intra grupos	20511.2	16	1281.95		
Total (Corr.)	30879.8	19			

Tabla ANOVA para LDL a los 30 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	17755.4	3	5918.47	7.91	0.0018
Intra grupos	11966.8	16	747.925		
Total (Corr.)	29722.2	19			

Tabla ANOVA para LDL a los 45 días por tratamiento

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	24627	3	8208.98	13.06	0.0001
Intra grupos	10055.6	16	628.475		
Total (Corr.)	34682.6	19			



Anexo N° 6 MANOVA para Perfil Lipídico Colesterol Total

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:tratamiento	32705.9	3	10902	17.44	0
B:tiempo	155871	4	38967.9	62.32	0
INTERACCIONES					
AB	26930.5	12	2244.21	3.59	0.0003
RESIDUOS	50022.1	80	625.276		
TOTAL (CORREGIDO)	265530	99			



Anexo N° 7 MANOVA para Perfil Lipídico Triglicéridos

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:tratamiento	11149.2	3	3716.4	26.53	0
B:tiempo	59726.3	4	14931.6	106.6	0
INTERACCIONES					
AB	11133.2	12	927.764	6.62	0
RESIDUOS	11205.9	80	140.074		
TOTAL (CORREGIDO)	93214.5	99			



Anexo N° 8 MANOVA para Perfil Lipidico HDL

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:tratamiento	1444.77	3	481.589	11.47	0
B:tiempo	12906.8	4	3226.69	76.86	0
INTERACCIONES					
AB	1718.83	12	143.235	3.41	0.0005
RESIDUOS	3358.5	80	41.9812		
TOTAL (CORREGIDO)	19428.8	99			



Anexo N° 9 MANOVA para Perfil Lipídico LDL

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:tratamiento	28024.6	3	9341.53	12.11	0
B:tiempo	54555.3	4	13638.8	17.68	0
INTERACCIONES					
AB	25527.1	12	2127.26	2.76	0.0035
RESIDUOS	61699.2	80	771.24		
TOTAL (CORREGIDO)	169806	99			



Anexo N°10 Fotos tomados durante el proyecto

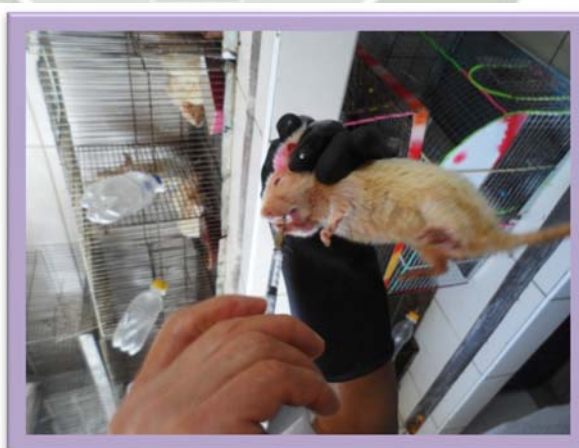
Alga Macrocystis pyrifera.L



Tortillas de seso y de yemas de huevo



Administración de los tratamientos a las ratas



Obtención y análisis de muestras

