

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, BIOQUÍMICAS
Y BIOTECNOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“EVALUACIÓN DEL EFECTO TERMODEPENDIENTE DE LA
COENZIMA Q₁₀ SOBRE LA VASODILATACIÓN DE ANILLOS DE AORTA
TORÁCICA DE RATAS CON HIPERCOLESTEROLEMIA
EXPERIMENTAL”**

Tesis presentada por las bachilleres:

GOMEZ VILCA, GHANDY FLOR MARÍA

MENDOZA QUISPE, ANDY JULY

**Para optar el Título Profesional de QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

Asesor:

Mgter. Angelica Corso Salas

AREQUIPA – PERÚ

2017

DEDICATORIA

El presente trabajo de tesis está dedicado a Dios por ser siempre mi fortaleza y esperanza para seguir adelante por ser el autor intelectual, todo te lo debo a ti. A mis padres, pilares fundamentales en mi vida, quienes a lo largo de mi vida han velado por darme siempre lo mejor bienestar y educación siendo mi apoyo y fortaleza en cada momento Sin ellos, jamás hubiese podido conseguir lo que hasta ahora eh logrado.

A mi padre Julio Mendoza Porcela por su tenacidad y lucha insaciable para que yo cumpla mis metas por ser mi gran ejemplo y constancia de responsabilidad a seguir y destacar, no solo para mí, sino también para mi hermana. Mi querida madre Lorenza Quispe de Mendoza por su amor infinito, quien siempre me inculco el amor por el estudio y ha sido la motivación constante en cada reto que tenía que enfrentar, quien jamás dudo de mi capacidad, quien me alentó cuando estaba triste, y que al final compartió mi felicidad.

También dedico mi tesis a mi amado esposo, Charles Parko, por ser mi compañero inseparable de cada jornada, por su amor y comprensión, por apoyarme y hacerme ver que la distancia no es un obstáculo para cumplir mis metas; y el esfuerzo y sacrificio aportados dio como resultado esta gran recompensa.

A mi hermana Yeny por su amor incondicional, por escucharme y apoyarme en todo momento, por siempre decirme que yo puedo y que no debo olvidarme de mis sueños.

A Ghandy por su amistad, compañerismo y esfuerzo en este trayecto y camino de nuestra vida con quien compartí los momentos buenos y malos, con quien puse a prueba nuestras capacidades y conocimientos en el desarrollo de este trabajo y que al final de este trayecto nuestra amistad se haya fortalecido.

Estoy eternamente agradecida a todos ustedes porque formaron parte de este largo camino y me animaron en todo momento a continuar.

Andy July

Esta tesis se la dedico a Dios con mucho amor, por darme la oportunidad de tener una familia muy especial y maravillosa que comparten conmigo esta felicidad.

A mis Papitos Carlos y Vicky, por el gran apoyo brindado desde el inicio de mis estudios y por apoyarme en cada momento, sus palabras de aliento siempre me dan la fuerza para seguir adelante, sé que jamás existirá una forma de agradecerles todo lo que hicieron y aun hacen por nosotras, es un privilegio ser su hija y perdón ante mis constantes errores.

A mi manita Sandy, aunque muchas veces pareciera que no estamos de acuerdo en muchas cosas sé que siempre cuento contigo para todo y las diferencias que tenemos siempre quedan de lado.

A mi sobrino Dasthancito, a pesar de ser tan pequeño no sabes todo lo que nos enseñas y la gran felicidad que traes a nuestras vidas.

A mi esposo Fernando, gracias por tu paciencia y comprensión, por brindarme el tiempo necesario para realizarme profesionalmente, definitivamente Dios no se equivocó y me dio a mi complemento y ese eres tu; mi amigo, mi compañero, mi todo como hasta ahora y para siempre sin dudas, sin miedo con decisiones y pasos firmes confiando que construiremos un hogar, una familia y un bello futuro.

A mis abuelitos que son mis angelitos en el cielo Papá Camilito y Mamá Candycita porque sé que siempre estuvieron a mi lado y que siguen guiando mis pasos día a día desde allí arriba y a mis abuelitos Mamá Florita y Papá Ricardito que me acompañan y festejan mis alegrías y triunfos, sé que siempre cuento con todos ustedes.

A mis amigos Kinciñito, Marycita y Julycita esta tesis también es de ustedes; solo quiero decirles LO LOGRAMOS!!!!

Sin todos ustedes a mi lado nunca lo hubiera logrado, les agradezco a todos con toda el alma, el haber llegado a mi vida y el compartir momentos agradables y momentos tristes, siendo esos momentos los que nos hacen crecer y valorar a las personas que nos rodean.

Y por último deseo dedicar este momento tan importante e inolvidable; a mí misma por no dejarme vencer, ya que en ocasiones el principal obstáculo se encuentra dentro de uno.

Ghandy

AGRADECIMIENTO

*Un especial agradecimiento a nuestro Dios y la Virgen María por siempre guiar
nuestros pasos.*

*El presente trabajo de tesis es el resultado del esfuerzo conjunto de nosotras y es
importante recordar que si no fuera por la presencia, ayuda, apoyo e incentivo de
varias personas no hubiese sido posible el resultado que obtuvimos es por ello que
estamos eternamente agradecidos.*

*A nuestros padres y familia porque sin ellos no hubiese sido posible este trabajo,
gracias por su amor y motivación constante.*

*A la Srta. Mary por su apoyo en este largo camino por animarnos siempre y
apoyarnos en todo lo que necesitábamos.*

Ghandy y July

INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS.....	6
HIPÓTESIS	8
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	9
1.1. COENZIMA Q₁₀.....	9
1.1.1. Historia.....	9
1.1.2. Nombres comunes	10
1.1.3. Estructura química	10
1.1.4. Propiedades químicas.....	10
1.1.5. Mecanismo de acción.....	11
1.1.6. Usos	11
1.1.7. Deficiencia y estados carenciales	11
1.1.8. Localización y niveles tisulares	12
1.1.9. Fuentes alimentarias	13
1.1.10. Farmacocinética.....	13
1.1.11. Efectos adversos.....	13
1.2. ANTIOXIDANTES.....	13
1.2.1. Función fisiológica de los antioxidantes	14
1.2.1. Antioxidantes y enfermedades cardiovasculares.....	15
1.3. ARTERIA.....	15
1.3.1. Sistema de la arteria aorta.....	16

1.3.2. Arteria torácica interna.....	17
1.3.3. Ramas de la aorta torácica.....	17
1.4. LÍPIDOS	17
1.4.1. Trastornos de los lípidos.....	18
1.5. COLESTEROL	19
1.5.1. Propiedades	19
1.5.2. Metabolismo	20
1.5.3. Fuentes de colesterol.....	20
1.5.4. Síntesis del colesterol.....	20
1.5.5. Biosíntesis de colesterol.....	21
1.5.6. Funciones del colesterol.....	22
1.5.7. Lipoproteína.....	22
1.5.7.1. Clasificación de las lipoproteínas.....	22
1.6. HIPERCOLESTEROLEMIA	23
1.6.1. Tipos de hipercolesterolemia	23
1.6.1.1 Según su origen:.....	23
1.6.1.2 Según el perfil lipídico:.....	24
1.6.2. Causas de hipercolesterolemia	24
1.7. VASODILATACIÓN.....	24
1.7.1. Endotelio.....	25
1.7.2. Propiedades funcionales del endotelio.....	25
1.7.3. Función y disfunción endotelial.....	26
1.8. RADICALES LIBRES.....	30
1.8.1. Efecto nocivo de los radicales libres.....	31
1.9. ESTRÉS OXIDATIVO.....	32

1.9.1. Mecanismo y vías de producción de ero en el paciente crítico.....	32
1.10. FUNCIÓN REGULADORA SOBRE EL METABOLISMO.....	33
1.11. EJERCICIO Y EL CORAZÓN.....	34
1.11.1. Hemodinámica aguda.....	34
1.11.2. Relación antioxidante – ejercicio físico y salud humana.....	35
1.11.3. Efectos en el sistema cardiovascular.....	35
1.11.4. Respuesta cardiovascular al ejercicio.....	36
1.11.5. Factores que limitan el rendimiento del ejercicio.....	37
1.11.6. El entrenamiento influye sobre el perfil lipídico de la sangre.....	37
1.12. TEMPERATURA	38
1.12.1. Intercambio de calor entre la superficie corporal y el medio exterior	38
1.12.2. Intercambio de calor con el ambiente.....	38
1.12.3. Temperaturas extremas.....	39
CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	41
2.1. DISEÑO METODOLÓGICO.-	41
2.1.1. Tipo de estudio.....	41
2.1.2. Lugar de experimentación	41
2.1.3. Muestra biológica	41
2.1.4. Unidad de estudio	41
2.2. DISTRIBUCIÓN DE GRUPO DE TRABAJO.-.....	41
2.3. MATERIALES EQUIPOS Y REACTIVOS.-.....	42
2.3.1. Equipos	42
2.3.2. Reactivos y fármacos	43
2.3.3. Material de vidrio	44
2.3.4. Material anexo.....	44

2.4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	45
2.4.1. Adaptación de la muestra biológica.....	45
2.4.2. Sistema de identificación.....	45
2.4.3. Identificación y registro de pesos.....	46
2.4.4. Inducción experimental de hipercolesterolemia.....	46
2.4.5. Extracción de la muestra.....	46
2.4.6. Determinación del colesterol total sérico.....	46
2.4.7. Obtención de los anillos aórticos de rata.....	47
2.4.8. Determinación del tiempo de incubación con coenzima Q ₁₀ a diferentes tiempos 10, 20 y 30 minutos a dosis crecientes de acetilcolina.....	48
2.4.9. Determinación de la viabilidad del tejido aórtico.....	48
2.4.10. Inserción de los anillos de aorta en la cámara de órganos aislados.....	48
2.4.11. Respuesta vasoactiva con anillos de ratas hipercolesterolémicas.....	49
2.4.12. Porcentaje de vasodilatación.....	49
2.5. DISEÑO ESTADÍSTICO.-.....	50
CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES.....	76
SUGERENCIAS.....	78
BIBLIOGRAFÍA.....	79
ANEXOS.....	85

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal evaluar el efecto termodependiente de la coenzima Q_{10} sobre la vasodilatación de anillos de aorta torácica en ratas a las que se les provocó hipercolesterolemia experimental.

Son conocidas las propiedades de la coenzima Q_{10} sobre la salud cardiovascular, y que esta depende de su capacidad de incorporarse a las células endoteliales, es por ello que mediante el presente trabajo se evaluó si esta capacidad de incorporarse es termodependiente.

Para este estudio se utilizó 24 ratas de la especie *Rattus Norvegicus* de sexo macho de 260 ± 30 g de peso distribuidas en dos grupos experimentales (normales e hipercolesterolémicas) siendo nuestra muestra biológica aproximadamente 96 anillos de aorta torácica obteniéndose cuatro anillos de cada rata.

Se determinó varios parámetros pre experimentales; en primer lugar se evaluó el periodo de incubación con coenzima Q_{10} necesario para lograr la mayor vasodilatación en aortas torácica de ratas sanas, luego se evaluó la indemnidad del endotelio vascular provocando la vasoconstricción previa con norepinefrina y posterior vasodilatación con acetilcolina a fin de ver si está presente la acción de esta última, dependiendo así la integridad del tejido endotelial, el ultimo parámetro fue la medición del efecto vasodilatador de la coenzima Q_{10} a dosis crecientes de acetilcolina. Los resultados fueron respectivamente que: en primer lugar el tiempo de incubación con coenzima Q_{10} óptimo es de 20 minutos, en segundo lugar que la técnica no perjudica el endotelio y en tercer lugar que la coenzima Q_{10} si generó vasodilatación a dosis crecientes de acetilcolina en condiciones normotérmicas.

Una vez realizado todos los exámenes pre experimentales se produjo hipercolesterolemia permitiéndonos trabajar con los endotelios vasculares dañados por este estado, a fin de observar si su capacidad vasodilatadora mejora con la presencia de la coenzima Q_{10} en un baño de órganos incubados a diferentes temperaturas (36 °C, 37 °C, 38 °C y 39 °C).

Para realizar ello en primer lugar se tuvo que administrar una dieta con alta concentración de colesterol a animales de experimentación durante 20 días luego se

midieron los pesos de cada animal así como sus niveles de colesterol plasmático. Se observó en el análisis estadístico a un nivel de confianza del 0.05 que si existen diferencias de los animales con dieta hipercolesterolémica en comparación con el control, considerando los distintos tiempos de medición.

Comprobado el estado hipercolesterolémico se procedió a sacrificar los animales, previo a la evaluación del efecto termodependiente de la coenzima Q₁₀.

Conocida la máxima respuesta vasodilatadora de los anillos aislados procedentes de los animales del grupo normal (normocolesterolémicos) la cual se consideró como del 100 %, se la comparó con las obtenidas en similares circunstancias con los anillos hipercolesterolémicos sometidos previamente a incubación con coenzima Q₁₀ a las cuatro diferentes temperaturas.

La evaluación del efecto termodependiente de la coenzima Q₁₀ se realizó en dos grandes grupos; uno con anillos normocolesterolémicos y otro con anillos hipercolesterolémicos, dentro de estos uno con presencia de coenzima Q₁₀ y otro en ausencia de esta. Todos (cuatro grupos) incubados a distintas temperaturas (36 °C, 37 °C, 38 °C y 39 °C) durante 20 minutos cada una y tres dosis crecientes de acetilcolina.

El análisis de varianza aplicado a un nivel de confianza de 0.05 dio como resultado final como grupo con mayor eficacia a los anillos normocolesterolémicos incubados con coenzima Q₁₀, seguidos de los normocolesterolémicos sin coenzima Q₁₀, en tercer lugar a los hipercolesterolémicos con coenzima Q₁₀ y finalmente los hipercolesterolémicos sin coenzima Q₁₀, y que en cada grupo existe diferencia respecto al control siendo su eficacia siempre mayor cuanto mayor es la temperatura de incubación.

Palabras claves: Hipercolesterolemia, vasodilatación, aorta torácica, colesterol, coenzima Q₁₀, temperatura.

ABSTRACT

The main objective of this research is to evaluate the thermodependent effect of Coenzyme Q₁₀ on the vasodilation of thoracic aorta rings in rats that were induced experimental hypercholesterolemia.

The properties of Coenzyme Q₁₀ on cardiovascular health are known, and this depends on their ability to incorporate into endothelial cells, which is why the present work evaluated whether this ability to incorporate is thermodependent.

For this study, 24 male *Rattus Novergicus* rats of 260 ± 30 g of weight were distributed in two experimental groups (normal and hypercholesterolemic), being our biological sample approximately 96 rings of thoracic aorta obtaining 4 rings of each rat.

Several pre-experimental parameters were determined; we first evaluated the incubation period with Coenzyme Q₁₀ necessary to achieve greater vasodilation in healthy aortas, and then the vascular endothelium was induced, causing previous vasoconstriction with norepinefrine and subsequent vasodilation with acetylcholine in order to see if the action is present. Of the latter, depending on the integrity of the endothelial tissue, the last parameter was the measurement of the vasodilatory effect of Coenzyme Q₁₀ at increasing doses of acetylcholine. The results were respectively that in the first place the incubation time with optimal Coenzyme Q₁₀ is 20 minutes, secondly that the technique does not harm the endothelium and thirdly that Coenzyme Q₁₀ if it generated vasodilation at increasing doses of acetylcholine under normothermic conditions.

After all the pre-experimental examinations, hypercholesterolemia occurred allowing us to work with vascular endothelia damaged by this state, in order to observe if its vasodilatory capacity improves with the presence of Coenzyme Q₁₀ in a bath of organs incubated at different temperatures (36 °C, 37 °C, 38 °C and 39 °C). To do this, a diet with a high cholesterol concentration had to be administered to experimental animals for 20 days, then the weights of each animal were measured as well as their plasma cholesterol levels. It was observed in the statistical analysis at a confidence level of 0.05 that if there are differences of the animals with hypercholesterolemic diet in comparison with the control, considering the different measurement times. Once the

hypercholesterolemic state was verified, the animals were sacrificed, prior to the evaluation of the thermodependent effect of Coenzyme Q₁₀. The maximal vasodilator response of the isolated rings from animals in the normal group (normocholesterolemic), which was considered to be 100 %, was compared with those obtained in similar circumstances with the hypercholesterolemic rings previously incubated with Coenzyme Q₁₀ at Four different temperatures.

The evaluation of the thermodependent effect of Coenzyme Q₁₀ was performed in two large groups one with normocholesterolemic and one hypercholesterolemic rings, within these one with Coenzyme Q₁₀ and another in the absence of Coenzyme Q₁₀. All (four groups) were incubated at different temperatures (36 °C, 37 °C, 38 °C and 39 °C) for 20 minutes each and three increasing doses of acetylcholine. The analysis of variance applied at a confidence level of 0.05 gave the final result as a group with more efficiency to the normocholesterolemic rings incubated with Coenzyme Q₁₀, followed by the normocholesterolemic ones without Coenzyme Q₁₀, thirdly to the hypercholesterolemic ones with Coenzyme Q₁₀ and finally the hypercholesterolemic ones Without Coenzyme Q₁₀, and that in each group there is difference with respect to the control, and its efficiency is always greater the higher the incubation temperature.

Keywords: Hypercholesterolemic, vasodilation, thoracic aorta, cholesterol, Coenzyme Q₁₀, temperature.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años se viene desarrollando día a día un interés mayor por los problemas relacionados con el estrés oxidativo, los radicales libres, las especies reactivas del oxígeno y los antioxidantes, todo esto dado por la importancia que poseen en la bioquímica, la biología y la medicina.¹

Debido a la controversia generada sobre el empleo o no de los antioxidantes naturales o sintéticos en la medicina e industria alimentaria, es necesario llegar a conclusiones responsables mediante investigaciones científicas que abarquen no solamente al tipo de antioxidantes entre otras, sino a la asimilación que las células pueden hacer de ellas añadiéndole a esta, factores externos como el incremento de temperatura dejando así una vida sedentaria pudiendo acrecentar la efectividad de esta y otros antioxidantes.

A lo largo de la historia de la humanidad, han existido muchas enfermedades que han ido deteriorando la salud de las personas, entre ella se encuentra una que viene haciendo estragos en la sociedad moderna a consecuencia del estilo de vida y malos hábitos alimentarios teniendo como principal enfermedad la hipercolesterolemia que es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular con sus secuelas de trombosis e infarto.²

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las mayores causas de morbimortalidad del mundo. Hace unos años eran una problemática presente solo en los países desarrollados, pero su prevalencia es cada vez mayor en el mundo en desarrollo.³

Durante las últimas décadas se ha mantenido el interés por el uso de antioxidantes para el tratamiento de enfermedades y en la importancia del papel de la dieta con antioxidantes en la prevención del desarrollo de algunas patologías. De hecho, el envejecimiento, las alteraciones cardiovasculares y el cáncer parecen estar asociados a los procesos de oxidación que son el resultado de un exceso de moléculas reactivas.⁴

Debido a sus altos requerimientos de energía, el corazón y el hígado son los que contiene más mitocondrias por célula y, a consecuencia, necesitan una concentración muy alta de coenzima Q₁₀ para poder funcionar como es debido. Por esto gran parte de las investigaciones en la coenzima Q₁₀ se han concentrado en las enfermedades cardíacas.⁵

La coenzima Q₁₀ actualmente cuenta con una importante presencia en los mercados de suplementos alimenticios porque, como se verá a lo largo de este trabajo, es de vital importancia para el adecuado funcionamiento del organismo de seres humanos y animales; además, como todos los compuestos químicos, ha pasado por varias etapas desde de su descubrimiento, purificación, determinación de sus funciones biológicas, determinación de funciones bioquímicas, toxicidad, absorción, hasta la actualidad en donde la coenzima Q₁₀ ha sido motivo de muchas investigaciones alrededor del mundo.

Los estudios sobre la coenzima Q₁₀ y ejercicio físico han confirmado su efecto en la mejora de la sensación de fatiga subjetiva y el rendimiento físico y en la oposición a los daños causados por el ejercicio.⁶

Cada vez existe mayor evidencia de que la falta de ejercicio físico está relacionada con el desarrollo de diversas enfermedades, así como que su práctica puede tener un papel fundamental en el mantenimiento de la salud. La práctica regular de ejercicio se asocia a una disminución de la mortalidad global y a un aumento de la esperanza de vida en más de dos años sobre la media poblacional (Myers y cols., 2002). El ejercicio reduce el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o la muerte por ésta.⁷

Numerosas evidencias científicas constatan que el entrenamiento físico es el proceso natural por excelencia capaz de reforzar de manera óptima a medio-largo plazo los propios mecanismos defensivos biológicos, disminuyendo los procesos oxidativos, inflamatorios e inmunológicos que sustentan la base etiopatogénica de muchas enfermedades.⁸

Los radicales que se forman en las células, si no se inactivan por la acción de los sistemas antioxidantes, producen lesiones en varias estructuras celulares atacando a los lípidos, a las proteínas, a los glúcidos y a los ácidos nucleicos. Es evidente que la protección contra la acción de estos radicales es de la mayor importancia.⁹

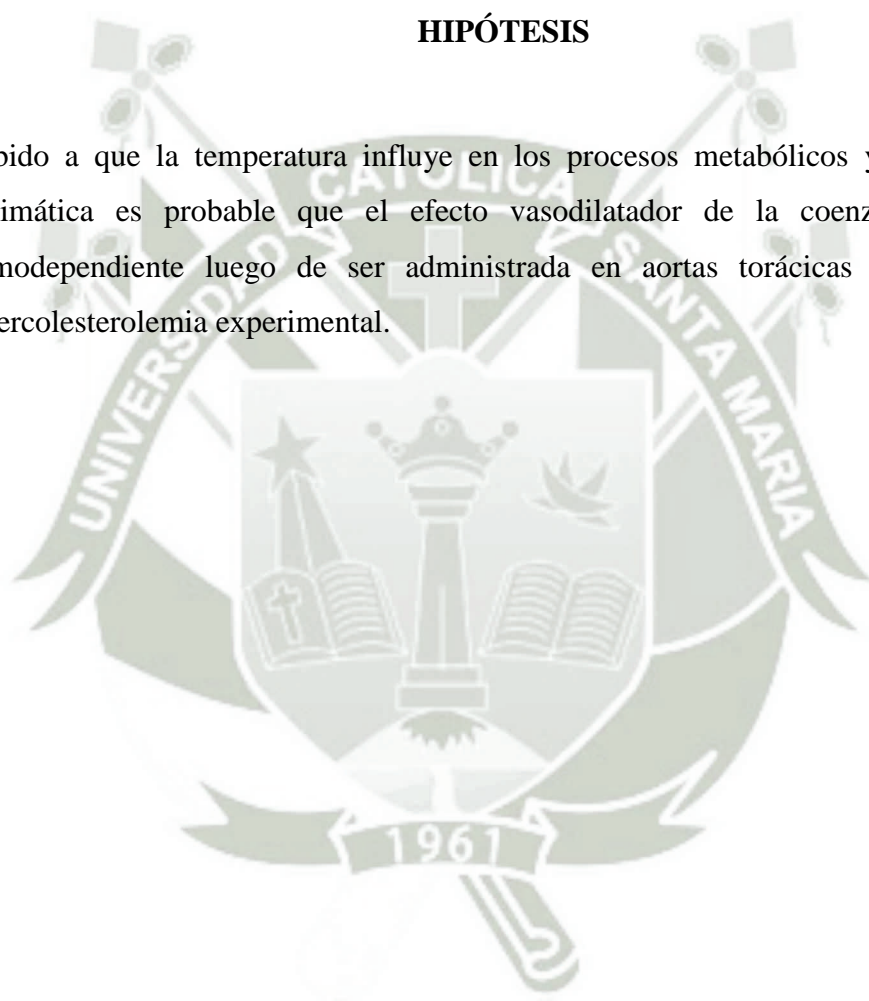
De acuerdo a la situación descrita y apoyada en la revisión bibliográfica se pretende determinar el efecto termodependiente de la coenzima Q₁₀ en ratas de experimentación a las cuales se indujo hipercolesterolemia demostrándonos así la vasodilatación de anillos de aorta torácica de esta forma disminuir los niveles de radicales libres.

OBJETIVOS

1. Inducir hipercolesterolemia experimental, mediante la administración de colesterol por vía orogástrica, con la finalidad de provocar disfunción endotelial en ratas normales.
2. Determinar el tiempo de incubación con coenzima Q₁₀ a diferentes tiempos 10, 20 y 30 minutos y que esta permita la respuesta vasodilatadora máxima a dosis crecientes de acetilcolina.
3. Determinar el patrón vasodilatador con acetilcolina sobre anillos aislados de aorta torácica extraídos de ratas normales.
4. Cuantificar la respuesta vasodilatadora a tres dosis crecientes de acetilcolina (0,1 μM, 1,0 μM y 10,0 μM) sobre anillos aórticos aislados extraídos de ratas hipercolesterolémicas previamente incubados durante 20 minutos con coenzima Q₁₀ y sin coenzima Q₁₀ a las temperaturas correspondientes.
5. Comparar los resultados que se obtengan de los grupos de estudio en anillos de aorta torácica procedentes de ratas con hipercolesterolemia experimental y con anillos de aorta torácica de ratas normocolesterolémicas y así poder demostrar el efecto de la temperatura sobre la actividad vasodilatadora de la coenzima Q₁₀.

HIPÓTESIS

Debido a que la temperatura influye en los procesos metabólicos y la actividad enzimática es probable que el efecto vasodilatador de la coenzima Q₁₀ sea termodependiente luego de ser administrada en aortas torácicas de ratas con hipercolesterolemia experimental.



CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. Coenzima Q₁₀:

Es un antioxidante endógeno, denominado también Ubiquinona por su ubicación general o ubicuidad. La coenzima Q₁₀ es una benzoquinona liposoluble presente en la mayoría de las células eucarióticas, es un cofactor esencial en la cadena de transporte de electrones siendo la principal la membrana interna de la mitocondria. Además, por sí misma puede regenerar los niveles cerebrales de vitamina E que están disminuidos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.¹⁰

1.1.1. Historia:

La familia de coenzimas Q fue descubierta en el año 1955 por el doctor R.A. Morton en Liverpool, Inglaterra. En 1957 el Dr. Frederick Crane, de la Universidad de Wisconsin, aisló la coenzima Q₁₀ (a la que Morton había denominado ubiquinona) en las mitocondrias de tejido cardíaco de vaca. Al año siguiente el Dr. Karl Folkers y sus colegas de los laboratorios farmacéuticos Merck determinaron la estructura exacta de la coenzima Q₁₀ (2,3 dimetoxi-5 metil-6 decaprenil benzoquinona) y lograron sintetizarla y producirla mediante fermentación. Sin embargo, fue en Japón donde se la utilizó por primera vez en el tratamiento de una enfermedad humana. El Dr. Yamamura la aplicó con éxito a mediados de la década de los 60 para tratar un fallo cardíaco. En 1966 se descubrieron sus cualidades antioxidantes (Mellors y Tappel) y en 1972 los Doctores Karl Folkers y Gian Paola Litarru documentaron definitivamente la deficiencia de coenzima Q₁₀ en todas las enfermedades cardíacas.¹¹

A mediados de la década de los 70 los japoneses habían perfeccionado ya la tecnología industrial necesaria para producir coenzima Q₁₀ pura en cantidades suficientemente grandes como para poder realizar estudios clínicos de gran tamaño, que junto al hecho de que el profesor Peter Mitchell recibiera en 1978 el Premio Nobel por su contribución al esclarecimiento de los intercambios energéticos intercelulares en los que la coenzima Q₁₀ cumple. A ello contribuyó también la puesta a punto de sistemas (como la cromatografía líquida de gran resolución) que permitían la medición exacta

de los niveles de coenzima Q₁₀ tanto en la sangre como en los diferentes tejidos de cuerpo.¹¹

Al multiplicarse los estudios y las investigaciones fueron confirmándose y concretándose algunas de las cualidades de la coenzima Q₁₀ al tiempo que otras nuevas eran descubiertas. Los doctores Emile Bliznakov de Estados Unidos y Lars Erster de Suecia, descubrieron que su importancia antioxidante es todavía mucho mayor de la que inicialmente se había pensado. Se empezaron a realizar estudios tratando de averiguar sus efectos sobre el rendimiento de los deportistas y también para combatir la obesidad y la diabetes.¹¹

1.1.2. Nombres Comunes:

También conocida como ubiquinona, ubidecarenona, coenzima Q y, a veces, abreviada como CoQ₁₀, CoQ, Q₁₀, o Q.¹²

1.1.3. Estructura Química:

La coenzima Q₁₀ 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona, donde la Q se refiere al grupo químico quinona, y el 10 se refiere al número de subunidades del producto químico isoprenilo en su cola.¹³

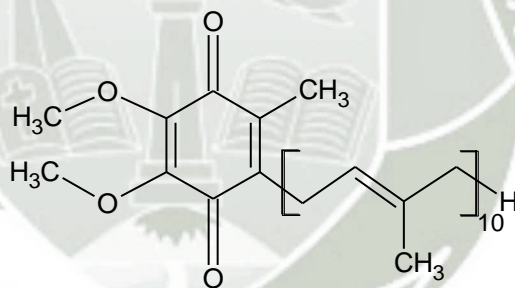


Figura 1.1. Formula estructural de Coenzima Q₁₀¹³

1.1.4. Propiedades Químicas:

La coenzima Q₁₀, es una sustancia soluble en aceite, similar a las vitaminas, está presente en la mayoría de las células eucariotas, principalmente en la mitocondria. Es un componente de la cadena de transporte de electrones y participa en la respiración celular aeróbica, generando energía en forma de ATP. El 95 % de la energía del cuerpo humano se genera de esta manera. Por lo tanto, los órganos con los requisitos más altos de energía tales como el corazón, hígado y riñón tienen las concentraciones más altas de coenzima Q₁₀. Hay tres estados redox de la coenzima Q₁₀: totalmente oxidado

(ubiquinona), semiquinona (ubisemiquinona) y reducida (ubiquinol). La capacidad de esta molécula para existir en una forma completamente oxidada y una forma completamente reducida permite que pueda desempeñar sus funciones en la cadena de transporte de electrones, y como antioxidante, respectivamente.¹³

1.1.5. Mecanismo acción:

La coenzima Q₁₀ es una parte constituyente de la cadena respiratoria mitocondrial donde actúa como un transportador de electrones entre el NADH y la succinato dehidrogenasa y el sistema de citocromos. Se ha postulado que la coenzima Q₁₀ facilita un ciclo de protones dentro de la membrana mitocondrial. La coenzima Q₁₀ actúa como un agente de transferencia de protones (redox) cuando entra en un ciclo de óxido - reducción en la cadena de transporte mitocondrial, donde se la encuentra como semiquinona en adición a su forma totalmente oxidada (ubiquinona, CoQ₁₀). u reducida (ubiquinol, CoQ₁₀ H₂). La producción de un gradiente de protones transmembrana es, la base para captar energía y formar ATP o gradientes iónicos. La coenzima Q₁₀ por lo tanto posee un papel vital in la síntesis de ATP por fosforilación oxidativa.¹⁴

1.1.6. Usos:

Se come en pequeñas cantidades en carnes y mariscos. La coenzima Q₁₀ se puede también hacer en el laboratorio siendo usada como un medicamento.¹⁵

Muchas personas usan la coenzima Q₁₀ para el tratamiento de las enfermedades del corazón y vasos sanguíneos tales como insuficiencia cardiaca congestiva, dolor de pecho (angina), presión arterial alta.¹⁵

Algunas personas también piensan que la coenzima Q₁₀ podría ayudar a aumentar la energía. Esto se debe a que la coenzima Q₁₀ cumple un rol en la producción de ATP, una molécula en las células del cuerpo que funciona como una batería recargable en la transferencia de energía. La coenzima Q₁₀ ha sido probada para el tratamiento de trastornos hereditarios o adquiridos que limitan la producción de energía en las células del cuerpo (trastornos del mitocondria).¹⁵

1.1.7. Deficiencia y estados carenciales:

Los niveles normales de coenzima Q₁₀ en la sangre y en diversos tejidos están bien establecidos. Se han descrito descensos significativos en los niveles de esta enzima en

una amplia variedad de enfermedades. Su deficiencia puede producirse como consecuencia de un aporte insuficiente a través de la dieta, por alteraciones en la biosíntesis, por excesiva utilización de la molécula en el organismo o por una combinación de las tres causas anteriores. El aporte insuficiente a través de la dieta ocurre durante los procesos de caquexia.¹⁶

Diversos autores sugieren que la ingesta de coenzima Q₁₀ es subóptima y que en ciertas circunstancias esto potencia la aparición de procesos carenciales. Esto se ve agravado cuando el proceso de biosíntesis endógena se encuentra dificultado o impedido, como ocurre, por ejemplo, cuando se utilizan fármacos (estatinas) para el tratamiento de la hipercolesterolemia que inhiben la enzima HMG-CoA reductasa. En este caso, se bloquea la biosíntesis de colesterol, pero también se bloquea la biosíntesis de coenzima Q₁₀.¹⁶

El consumo elevado de coenzima Q₁₀ es la causa presumible de los bajos niveles de dicha molécula que se observa tras la realización de ejercicio físico intenso, en casos de hipermetabolismo o en estados de shock agudo. No obstante, parece que una combinación de los tres mecanismos (ingesta insuficiente, biosíntesis alterada o excesiva utilización) está presente en la mayoría de los casos de deficiencia en coenzima Q₁₀.¹⁶

1.1.8. Localización y niveles tisulares:

La coenzima Q₁₀ posee carácter lipofílico y, por lo tanto, a nivel biológico se halla presente en este tipo de entornos. Su principal localización es en las membranas celulares. Aunque puede hallarse en los eritrocitos o en las membranas de otras células del organismo, su principal localización es en la membrana mitocondrial interna.¹⁷

En la sangre los niveles de coenzima Q₁₀ varían de 35 µg/dl a 1459 µg/dl, dependiendo de la población investigada y de su estado de salud. Los factores reconocidos que afectan a dichos niveles son el grado de envejecimiento, la realización de ejercicio físico y el grado de entrenamiento, los hábitos alimentarios, las enfermedades cardiovasculares y otros procesos patológicos de diversa índole. En las LDL, los valores están entre 0.35 y 0.6 µg/mg de proteína.¹⁷

En cuanto a los diferentes órganos y tejidos, en el corazón es donde probablemente se hallen, proporcionalmente, los mayores niveles de coenzima Q₁₀ de todo el organismo.

Así, se detectan niveles de 37-110 $\mu\text{g/g}$ de órgano fresco. En el hígado, por ejemplo, se hallan valores de 12-60 $\mu\text{g/g}$. En el músculo esquelético los niveles son próximos a los 30 $\mu\text{g/g}$ y en el cerebro, a los 10-15 $\mu\text{g/g}$.¹⁷

1.1.9. Fuentes alimentarias:

La coenzima Q_{10} está ampliamente distribuida en la naturaleza y se halla en muchos tejidos vegetales y animales que son parte de nuestra dieta habitual. En los animales se han detectado alrededor de 0.36 mg/100 g de este compuesto en la carne de ternera, 0.14 mg/100 g en la de pollo, 0.2 mg/100 g en la de cerdo, 1.26 mg/g en el corazón de cerdo, 0.08-0.1 mg/100 g en el pescado, 0.01 mg/100 g en los huevos y 0.01 mg/100 g en la leche. En los vegetales se han detectado aproximadamente 0.63 mg/100 g de esta enzima en diversos tipos de aceites, 0.02/100 g en la coliflor, 0.013 mg/100 g en la pera y 0.014 mg/100 g en la naranja.¹⁸

1.1.10. Farmacocinética:

Coenzima Q_{10} se absorbe lentamente. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 5-10 horas después de la administración oral. Después de la absorción, que es dependiente de la presencia de grasa en el tracto gastrointestinal, esta es secuestrada por los quilomicrones y luego distribuye al hígado para ser incorporados en las lipoproteínas de muy baja densidad. La vida media de eliminación es de casi 34 horas, excreción es a través del tracto biliar y más de 60 % de la dosis oral se recupera en las heces.^{13,19}

1.1.11. Efectos adversos:

La coenzima Q_{10} es bien tolerado y los efectos adversos graves en los seres humanos han sido asociados con su uso e incluyen malestar epigástrico (0,39 %), la supresión del apetito (0,23 %), náuseas (0,16 %) y diarrea (0,12 %).²⁰

Se relaciona con la administración de una dosis mayor a 300 mg, pero no se observó hepatotoxicidad.²¹

1.2. Antioxidante:

Un antioxidante es una sustancia que forma parte de los alimentos de consumo cotidiano y que puede prevenir los efectos adversos de especies reactivas sobre las funciones fisiológicas normales de los humanos.²²

Las propiedades antioxidantes no sólo deben estudiarse por sus interacciones químico-biológicas, sino por su función en el deterioro oxidativo que afecta a los alimentos.²³

Se utilizan en la industria alimentaria adicionados a las grasas u otros productos para retrasar los procesos de oxidación, en tanto previenen el comienzo de la rancidez oxidativa (grasas).²⁴

1.2.1. Función fisiológica de los antioxidantes:

Para entender mejor la función fisiológica de los antioxidantes en el organismo es necesario recordar que el oxígeno actúa como carburante en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas; liberándose dióxido de carbono, agua, energía calórica y diversos catabolitos; sin embargo el incremento de los procesos metabólicos se acompaña de la producción de radicales libres.²⁵

Las tablas a continuación muestran algunos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos con su respectiva función fisiológica.²⁶

Al conocer los efectos negativos que provocan los radicales libres, podemos entender mejor la función y efecto que tienen los antioxidantes en la salud, que como su nombre lo indica, es evitar la oxidación de sustancias que puedan provocar alteraciones fisiológicas, facilitar el uso fisiológico del oxígeno por parte de las mitocondrias ayudando a reducir los efectos del estrés oxidativo y la falta de oxígeno; formando complejos que mitigan las reacciones productoras de radicales libres y por consiguiente desempeñando una función fundamental en la prevención de las enfermedades derivadas del estrés oxidativo.²⁶

Tabla 1.1. Función y localización de diferentes antioxidantes enzimáticos²⁶

Antioxidante enzimático	Localización	Función fisiológica
Superóxido dismutasa	Citoplasma y mitocondria	Dismuta radicales superóxido
Glutation Peroxidasa	Citoplasma y mitocondria	Elimina el peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos orgánicos
Catalasa	Citoplasma y mitocondria	Elimina peróxido de hidrógeno

Tabla 1.2. Función de antioxidantes no enzimáticos²⁶

Antioxidantes no enzimático	Función fisiológica
Vitamina E	Principal antioxidantes presente en la membrana celular
Vitamina C	Efecto eliminador de radicales y recicla la vitamina E
Ácido úrico	Su efecto es eliminar los radicales hidroxilo
Glutación	Tiene varios efectos en la defensa antioxidante celular
Ácido lipoico	Antioxidante eficaz y es un sustituto eficaz del glutación
Carotenoides	Antioxidantes de lípidos
Bilirrubina	Producto del metabolismo del grupo hem de la hemoglobina y tiene un efecto antioxidante a nivel extracelular
Ubiquinonas	Derivado de quinonas lipídicas solubles, cuyas formas reducidas tienen efectos eficaces y de gran utilidad como antioxidantes

1.2.2. Antioxidantes y enfermedades cardiovasculares:

Diversos factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, entre ellos el estrés oxidativo que conduce a elevadas concentraciones de productos de peroxidación lipídica. Se ha descubierto a través de estudios epidemiológicos que la vitamina E, la vitamina C y los carotenos protegen contra la aparición de éstas enfermedades, resultados que fueron obtenidos después de un análisis de los factores de riesgo conocido y de haber controlado éstas variables.²⁷

1.3. Arteria:

Las arterias son vasos por los que circula la sangre del corazón a los tejidos con el oxígeno y los nutrientes requeridos para estos. Las arterias elásticas de gran calibre nacen en el corazón y se ramifican (dividen) en arterias musculares de diámetro intermedio. Estas arterias musculares se dividen a su vez en otras más pequeñas, las arteriolas. Cuando estas entran en los tejidos se ramifican en incontables vasos microscópicos, conocidos como capilares.²⁸

Dada su abundancia de fibras elásticas, las arterias suelen tener alta elasticidad, lo cual quiere decir que su pared se estira o expande sin desgarrarse en respuesta a pequeños incrementos de presión.²⁸

La pared de las arterias tiene tres capas o tunicas: ²⁸

- Túnica o Capa Interna,
- Túnica o Capa Intermedia
- Túnica o Capa Externa.

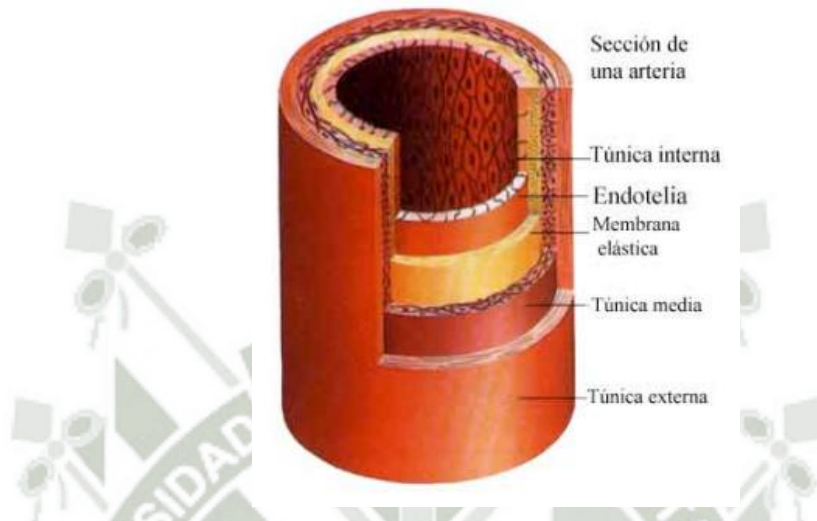


Figura 1.2. Capas de una aorta²⁸

1.3.1. Sistema de la arteria aorta:

La aorta es la principal arteria del organismo por su tamaño y por el área que irriga. Lleva sangre oxigenada. Todas las arterias son ramas de la aorta, excepto la arteria pulmonar la cual nace del ventrículo derecho y que es la única arteria que lleva sangre carboxigenada.²⁹

La aorta emerge de la porción superior del ventrículo izquierdo, a la derecha y atrás del tronco pulmonar. Este origen está marcado en su interior por la presencia de las valvas semilunares que interceptan los senos aórticos, los que en la superficie externa se manifiestan como una dilatación, a cuyo nivel o por encima de los cuales la aorta da origen a arterias coronarias, derecha e izquierda.²⁹

La aorta se dirige oblicua adelante, arriba y a la derecha, luego es francamente vertical, para dirigirse arqueada y horizontal (cayado o arco aórtico) hacia la izquierda y atrás, adosada a la cara de la tráquea y el esófago, hasta alcanzar el flanco de la columna vertebral a la altura de la 4^a vértebra torácica. A partir de este punto desciende verticalmente en el tórax para situarse delante de las vértebras torácicas inferiores. Atraviesa el diafragma y desciende en el abdomen delante de la columna lumbar; se

encuentra en el retroperitoneo. Termina a la altura de la 4ª vértebra lumbar o en el disco entre la 4ª y la 5ª lumbar, originando las dos arterias ilíacas comunes y la arteria sacra media, que debe considerarse como una colateral muy reducida, que sigue la dirección de la aorta.²⁹

1.3.2. Arteria torácica interna:

Es una arteria de las paredes torácica y abdominal anterior. Se origina de la cara inferior de la subclavia. Su trayecto es primero oblicuo hacia abajo, medialmente y adelante. Penetra en el tórax, por detrás de primer cartílago costal.²⁹

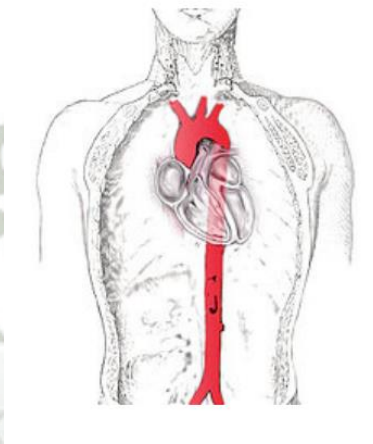


Figura 1.3. Arteria aorta

Es vertical a partir del tercer cartílago costal y desciende en forma paralela al borde lateral del esternón, a una distancia media de 15 mm. Su terminación se sitúa en la extremidad anteromedial del 6º espacio intercostal, donde se bifurca en sus ramas terminales.²⁹

1.3.3. Ramas de la aorta torácica:²⁹

- Arterias intercostales (irrigan la pared torácica)
- Arteria diafragmática superior (irrigan el diafragma)
- Arteria bronquiales (irrigan ambos pulmones)
- Arterias esofágicas medias (irrigan el esófago)

1.4. Lípidos:

Los lípidos son sustancias heterogéneas, insolubles en agua pero solubles en solventes orgánicos (alcohol, cloroformo y otros). Se consumen en forma de aceite, mantecas,

grasas, margarinas. Los lípidos son un componente fundamental de la dieta, aportan la energía necesaria para desarrollar las actividades propias del organismo y las derivadas de la actividad física.³⁰

Los lípidos representan la reserva energética del organismo (alrededor de 100000 Kilocorías para un adulto de peso medio). Son almacenados en forma de tejido graso, cuyo catabolismo puede producir acetona y ácido hidroxibutírico en caso de deficiencia en el metabolismo de los glúcidos (carencia de oxalacetato proveniente de la glucólisis). Además participan en la regulación metabólica y son también importante componentes de las membranas biológicas.³⁰

1.4.1. Trastornos de los lípidos:

Concentraciones más bajas de colesterol de LDL y altas de HDL se relacionan con riesgo reducido de cardiopatía coronaria. El aumento de la lipoproteína (a) plasmática es un factor de riesgo independiente para el inicio temprano de la cardiopatía coronaria en el varón, pero aún no se ha evaluado clínicamente. Los beneficios absolutos de realizar pruebas de detección de concentración de lípidos anormales y su tratamiento, dependen de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Si se presentan otros factores de riesgo, el riesgo cardiovascular es más alto y los beneficios del tratamiento son mayores. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida están en un riesgo todavía mayor y se benefician del tratamiento cuando hay elevación moderada de los lípidos aunque estén solo ligeramente aumentados.³¹

El apego del paciente con los fármacos tipo estatina, parece ser de mayor importancia que con otros tipos de agentes hipolipemiantes. Seis grandes estudios aleatorios, controlados con placebo, han demostrado reducciones en la mortalidad total y en eventos coronarios mayores con la reducción en la concentración del colesterol de baja densidad mediante el uso de estatinas. Estos resultados se lograron en una gran variedad de sujetos, incluidos aquellos con y sin antecedentes de coronariopatía y con elevación de las concentraciones promedio del colesterol LDL, y aquellos tratados exitosamente con angioplastia coronaria transluminal percutánea. Las estatinas parecen reducir el riesgo de evento vascular cerebral, y en el caso de las estatinas de alta potencia, las reducciones marcadas de las cifras de colesterol LDL (< 100 mg/dL) producen regresión de la aterosclerosis de la arteria carótida.³¹

Recientemente el ezetimibe un nuevo medicamento hipolipemiante, se ha evaluado en pacientes con hipercolesterolemia primaria. El ezetimibe inhibe la absorción de colesterol de la dieta y de colesterol biliar mediante bloqueo de su paso a través de la luz intestinal. En pacientes con hipercolesterolemia primaria, el medicamento es seguro y eficaz cuando se emplea solo o en combinación con una estatina para reducir las cifras de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos, e incrementar las cifras de colesterol HDL. Además, el ejercicio intenso origina mejorías significativas en el perfil de lipoproteínas.³¹

1.5. Colesterol:

El colesterol es una estructura molecular de ciclopentanoperhidrofenantreno (esterano) con cabeza polar (grupo hidroxilo) y cola apolar. Presente en las células de los animales vertebrados, es componente esencial de las membranas plasmáticas y precursor de lipoproteínas, sales biliares, vitamina D y hormonas (sexuales y corticoesteroides).^{32,33}

Se caracteriza por presentar un grupo hidroxilo, un doble enlace entre los carbonos 5 y 6 y una cadena lateral de 8 átomos de carbono anclada en el carbono 17, el nombre químico del colesterol es el 3b-hidroxi-5,6-colesteno o también D5-colesten-3β-ol.³⁴

El colesterol está presente en casi todos los organismos eucariotas. Los vegetales contienen esteroides diferentes, como el sitosterol beta y el estigmasterol. En el organismo del hombre, cualquier célula, además de utilizar el colesterol de fuentes extracelulares, también tiene la capacidad de sintetizarlo; este proceso se lleva a cabo principalmente en hígado e intestino.³⁵

La importancia del colesterol se reconoce principalmente por la fuerte relación entre su aumento en la sangre y la aparición de diferentes grados de disfunción endotelial que pueden terminar en daño vascular precoz y cardiopatía isquémica. El colesterol es un constituyente de las membranas celulares, donde funciona como modulador de la fluidez.³⁵

1.5.1. Propiedades:

El colesterol es insípido e inodoro, insoluble en agua y soluble en los solventes orgánicos. Solido a temperatura ambiente. El colesterol es mal conductor de la electricidad al tener una constante dieléctrica alta con lo cual es un buen aislante de

descargas eléctricas. Esta propiedad explicaría que sea un componente importante en las estructuras de recubrimiento del tejido nervioso.³⁴

El contenido medio de colesterol del cuerpo humano es de 1.4 g/Kg, aunque varía de unos tejidos a otros oscilando entre los 15 g/Kg de peso en cerebro hasta los 0.5 g/kg del musculo. Un individuo de 70 Kg tiene por término medio $1.4 \times 70 = 100$ g.³⁴

1.5.2. Metabolismo:

Los ácidos grasos procedentes de la alimentación y el tejido adiposo se transforman en acetil coenzima A para generar energía mediante reacciones de b-oxidación que tienen lugar en el hígado, donde también se producen los cuerpos cetónicos. De igual manera, este órgano sintetiza e hidroliza triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y lipoproteínas.³⁶

1.5.3. Fuentes de colesterol:

El ser humano obtiene el colesterol a través de dos vías:

1. Vía exógena: directamente a través de los alimentos. Los alimentos que contienen colesterol son exclusivamente los de origen animal, sobre todo la yema de huevo, hígado, lácteos, sesos y carnes rojas.³⁷
2. Vía endógena: es la síntesis en las células de los organismos animales, representando aproximadamente las dos terceras partes. El organismo lo sintetiza a partir de la acetil coenzima A, “síntesis de novo” formando el colesterol endógeno.³⁷

1.5.4. Síntesis del colesterol:

La tasa de síntesis de colesterol es regulada por la HMG-CoAR, cuya actividad es controlada por el flujo de colesterol intestinal hacia el hígado. La acetil-CoA proporciona todos los átomos de carbono para la síntesis del colesterol, la cual puede dividirse en cinco etapas: ³⁸

- Síntesis de mevalonato, un compuesto de seis carbonos, a partir de acetil-CoA.
- Formación de unidades isoprenoides por pérdida de CO₂ del mevalonato.
- Condensación de seis unidades isoprenoides para formar el intermediario, escualeno.

- Cierre del escualeno para la formación cíclica del esteroide precursor, conocido como lanosterol.
- El colesterol se forma del lanosterol después de varios pasos posteriores que incluyen la pérdida de tres grupos metilo.³⁸

1.5.5. Biosíntesis de colesterol:

Unidades de acetil-CoA son convertidas a mevalonato por una serie de reacciones que comienzan con la formación de HMG-CoA. A diferencia de la HMG-CoA formado durante la síntesis de cuerpos cetónicos en las mitocondrias, esta forma se sintetiza en el citoplasma. Sin embargo, la vía y las enzimas necesarias son similares a los de la mitocondria. Dos moles de acetil- CoA se condensan en una inversión de la tiolasa reacción, formando acetoacetil-CoA. La enzima ciplasmicatiolasa implicados en la biosíntesis del colesterol es acetocetil-CoA tiolasa codificada por el ACAT2 gen. Aunque el grueso de acetoacetil-CoA se deriva a través de este proceso, es posible que algunos acetoacetato, generado durante la cetogénesis, a difundirse fuera de la mitocondria y se convierte en acetoacetil-CoA en el citosol a través de la acción de acetoacetil CoA sintetasa (AACS). AcetoacetilCoA y un mol de tercera acetil-CoA se convierten a HMG-CoA por la acción de la HMG-CoA sintasa.³⁹

HMG-CoA se convierte en mevalonato por HMG-CoA reductasa, HMGR (esta enzima está ligada en el retículo endoplásmico, ER). HMGR requiere NADPH como cofactor y dos moles de NADPH se consumen durante la conversión de la HMG-CoA a mevalonato. La reacción catalizada por la HMGR es el paso limitante de la biosíntesis de colesterol, y es esta enzima sujeto a complejos controles de regulación como se discute a continuación.³⁹

Mevalonato es entonces activado por dos fosforilaciones sucesivas (catalizada por la mevalonato quinasa, y fosfomevalonato quinasa), produciendo 5-pirofosfomevalonato. Después de la fosforilación, un dependiente de ATP produce la descarboxilaciónisopentil pirofosfato, IPP, un isoprenoide activada molécula. Isopentenil pirofosfato está en equilibrio con su isómero, el pirofosfato dimetilalil, DMPP. Una molécula de IPP se condensa con una molécula de DMPP a geranil pirofosfato, GPP, GPP se condensa aún más con otra molécula de IPP para dar farnesil pirofosfato, FPP. Por último, la enzima que requiere NADPH, la escualeno sintetasa cataliza la cabeza a la cola la condensación de dos moléculas de FPP, escualeno

rendimiento. Al igual que HMGR, la escualeno sintetasa está estrechamente asociada con la ER. El escualeno experimenta una ciclización de dos etapas para generar el lanosterol. La primera reacción es catalizada por la escualeno monooxigenasa. Esta enzima utiliza NADPH como cofactor para introducir el oxígeno molecular como epóxido en el 2,3 posición de escualeno. A través de una serie de 19 reacciones adicionales, lanosterol se convierte en colesterol.³⁹

1.5.6. Funciones del colesterol:

El colesterol es imprescindible para la vida por sus numerosas funciones: ⁴⁰

- Estructural: el colesterol es un componente muy importante de las membranas plasmáticas de los animales (no existe en los vegetales). Aunque el colesterol se encuentra en pequeña cantidad en las membranas celulares, en la membrana citoplasmática lo hallamos en una proporción molar 1:1 con relación a los fosfolípidos, regulando sus propiedades físico-químicas, en particular la fluidez. Sin embargo, el colesterol se encuentra en muy baja proporción o está prácticamente ausente en las membranas sub celulares.
- Precursor de Vitamina D: la vitamina D se sintetiza a partir del colesterol y más que una vitamina es una hormona, por las funciones que desempeña en el metabolismo del calcio.
- Precursor de las hormonas sexuales: a partir del colesterol se sintetiza la progesterona, los estrógenos y la testosterona.
- Precursor de las hormonas corticoides: como, por ejemplo, el cortisol y la aldosterona.
- Precursor de las sales biliares: el hígado también excreta colesterol por la bilis y a veces forma cálculos en la vía biliar, lo que se denomina litiasis biliar.⁴⁰

1.5.7. Lipoproteína:

Las lipoproteínas del plasma son estructuras macromoleculares de lípidos y proteínas cuya función principal es el transporte de lípidos a los tejidos que lo utilizan para producir energía almacenarlos, sintetizar hormonas esteroides, o para el mantenimiento de la membrana celular.⁴¹

Existen diversas formas de separar a las lipoproteínas, pero el método que se acepta para efectuar estudios sobre su caracterización es la ultracentrifugación. En esta se utiliza un campo gravitacional para formar un gradiente de densidad. Con base en su densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad (QM, VLDL, IDL, LDL Y HDL, respectivamente).⁴¹

1.5.7.1 Clasificación:

- **Quilomicrones (QM):** densidad menor de 0,94 kg/L.⁴¹
- **Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, del inglés very low density lipoproteins):** densidad mayor de 0,94 y menor de 1,006 kg/L.⁴¹
- **Lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés low density lipoproteins):** densidad mayor de 1,006 y menor de 1,063kg/L.⁴¹
- **Lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés high density lipoproteins):** densidad superior a 1.063 pero inferior 1,21 kg/L.⁴¹

1.6. Hipercolesterolemia:

La hipercolesterolemia consiste en la presencia de colesterol en sangre por encima de los niveles considerados normales (200 mg/dl). Este aumento, que se asocia a problemas coronarios, depende de la dieta, del sexo, el estilo de vida y la síntesis endógena. De esta manera, en la concentración de colesterol en sangre interviene factores hereditarios y dietéticos, junto a otros relacionados con la actividad física.⁴²

1.6.1. Tipos de Hipercolesterolemia:

El volumen de colesterol circulante depende de su absorción intestinal, la síntesis endógena, la captación tisular, el estado del metabolismo lipoprotéico y la excreción biliar. En definitiva, el nivel de colesterol dependerá de los alimentos ingeridos y la capacidad de absorción de los receptores específicos así mismo, se pueden distinguir dos tipos de hipercolesterolemia:⁴²

1.6.1.1. Según su origen:

- **Primaria:** Derivada de problemas en los sistemas transportadores del colesterol y factores genéticos. En este tipo de hipercolesterolemia se enmarcan las dislipidemias.⁴²

- **Secundaria:** el aumento de colesterol se asocia a ciertas enfermedades hepáticas (hepatitis, colostasis y cirrosis), endocrinas (diabetes mellitus, hipotiroidismo y anorexia nerviosa) y renales (síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica). Además, existen algunas sustancias que pueden aumentar los niveles de colesterol LDL favoreciendo el desarrollo de hipercolesterolemia, como los esteroides anabolizantes, los progestágenos, los betabloqueantes y algunas sustancias hipertensivas.⁴²

1.6.1.2. Según el perfil lipídico:

- **Hipercolesterolemia aislada:** Solamente está aumentado el colesterol total.⁴³

- **Dislipidemia mixta:** Esta aumentado el colesterol, triglicéridos. LDL y VLDL.⁴³

1.6.1.3. Hipercolesterolemia familiar:

Se trata de una enfermedad hereditaria ocasionada por un defecto genético que impide que el colesterol LDL sea degradado, con lo que los niveles de colesterol aumentan progresivamente.⁴³

En estos casos es frecuente la mortalidad temprana por infarto de miocardio o el engrosamiento de las arterias causado por la arterosclerosis.⁴³

1.6.2. Causas de Hipercolesterolemia:

Entre los factores que influyen en el incremento del nivel de colesterol se encuentran:

- **Dietas inadecuadas:** La ingesta abusiva de grasas animales o alcohol ocasiona que el organismo consuma primero otros tipos de nutrientes favoreciendo que el colesterol no se degrade y se acumule en las arterias.⁴³
- **Enfermedades hepáticas, endocrinas y renales** y la administración de ciertas sustancias aumentan la síntesis de la lipoproteína LDL, que transporta el colesterol perjudicial para el organismo.⁴³

1.7. Vasodilatación:

Es la capacidad de los vasos sanguíneos (arterias y venas) de dilatarse frente a estímulos químicos secretados por células inflamatorias, el endotelio (óxido nítrico), aferencias nerviosas o fármacos.⁴⁴

Esto genera una disminución de la presión arterial cuando ocurre en el territorio arterial. Se utiliza también para la termorregulación al vaso dilatarse la circulación periférica.⁴⁴

1.7.1. Endotelio:

El endotelio funciona sincrónicamente con la pared vascular y la adventicia y por eso se habla del órgano endotelial. Éste conforma trece barreras que coordinan todo el funcionamiento del organismo humano. Es el responsable de la circulación del torrente sanguíneo, la fluidez de la sangre, el tono vascular y de mecanismos de defensa del organismo tan importantes como el fenómeno inflamatorio y la respuesta inmune.⁴⁵

El endotelio es el recubrimiento interior de los vasos sanguíneos (arteriales y venosos), los vasos linfáticos, las cavidades cardíacas y los cuerpos cavernosos. El endotelio, por su localización estratégica, separa el medio exterior del intersticio tisular cumpliendo una función de defensa del huésped a nivel del tegumento mucocutáneo, el pulmón, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular. Por su localización especial, capta señales químicas, físicas e inmunológicas y de acuerdo con éstas cumple funciones específicas en salud y enfermedad.⁴⁵

Las arterias están recubiertas en su lado luminal por células endoteliales (CE) que forman la capa íntima, a continuación la media y la adventicia. La íntima delimita la luz vascular, correspondiendo a epitelio plano simple y que en casos de inicio de ECV tiende a engrosarse. La media está compuesta por células musculares lisas y matriz extracelular, y la adventicia consiste en tejido fibroelástico denso, vasos (*vasa vasorum*) y terminaciones nerviosas. Su ubicación estratégica entre la sangre y el tejido, y sus propiedades constitutivas, permiten a las CE, participar activamente en las funciones vitales del sistema cardiovascular, incluyendo la regulación de la perfusión y vasodilatación, el intercambio de líquidos y solutos, la hemostasia primaria y secundaria, e inflamación.⁴⁶

1.7.2. Propiedades funcionales del endotelio:

El endotelio es un tejido de gran versatilidad funcional que goza de muchas propiedades sintéticas y metabólicas.⁴⁵

Una propiedad fundamental de la superficie endotelial del vaso sanguíneo es la de mantener la sangre en estado líquido aún minutos después del cese de las funciones del organismo animal.⁴⁵

El mecanismo molecular de esta hemocompatibilidad sorprendente del endotelio normal, se debe a la expresión de la trombomodulina, el activador del plasminógeno tisular (t-PA) y los GAGs que pueden interactuar con la antitrombina III.⁴⁵

- Actúa como una membrana semipermeable controlando el paso de pequeñas y grandes moléculas al interior de la pared arterial y a través de los capilares y las vénulas.
- Mantiene libre de trombogénesis a la interfase sangre-tejido, regulando la trombosis, la trombólisis y la adhesión plaquetaria.
- Modulan el tono vascular y el riego sanguíneo.
- Metabolizan ciertas hormonas.
- Regulan reacciones inmunitarias e inflamatorias, controlando en gran parte las interacciones de los leucocitos con la pared vascular.
- Modifican las lipoproteínas de la pared arterial.
- Regulan el crecimiento de otras células (fibras musculares).⁴⁵

1.7.3. Función y disfunción endotelial:

Las células endoteliales constituyen la superficie de contacto con los elementos sanguíneos más extensa en los seres humanos. Se estima que el endotelio tiene una superficie mayor a 1,000 m² por lo que en situaciones de respuesta inflamatoria se perpetúa una respuesta sistémica. El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) constituye una manifestación de la activación endotelial.⁴⁷

Las células endoteliales no son inertes y realizan diferentes funciones para preservar la homeostasis. Las funciones principales incluyen: ⁴⁷

- Modulación de la coagulación.
- Modular la migración de células sanguíneas a los tejidos mediante la expresión de moléculas de adhesión.
- Regulación del flujo microvascular.
- Modulación del tono vascular.
- Producción de agentes quimiotácticos.

- Regulación de la presión arterial.
- Regulación de la permeabilidad vascular.

En condiciones normales el endotelio tiene un fenotipo anticoagulante, antiadhesivo y con propiedades vasodilatadores. Cuando ocurre su activación su fenotipo se convierte en procoagulante, proadhesivo y con propiedades vasoconstrictoras. La activación endotelial se refiere a la interacción entre células del sistema inmune (macrófagos y leucocitos) y las células endoteliales. La estrecha interacción entre el endotelio y la coagulación perpetúa la amplificación de la respuesta inflamatoria. Esta función endotelial puede alterarse por fiebre, cambios neuroconductuales y el ritmo circadiano. El evento final de la activación endotelial dependerá del adecuado control y manejo del disparador inicial, las consecuencias titulares o celulares finales pueden ser recuperación, apoptosis o necrosis.⁴⁷

Los mecanismos de anticoagulación endotelial incluyen:⁴⁷

- Expresión de trombomodulina, que tiene como función la fijación de la trombina e incrementar la afinidad de ésta a la proteína C. Cuando se activa la proteína C y se une a su cofactor (proteína S) se inactiva en forma catalítica a los factores V y VIII.
- Expresión de proteoglicanos, particularmente el heparán sulfato que potencia la acción inhibitoria de factores como la antitrombina III (AT-III) y el inhibidor del factor tisular.
- Síntesis y liberación del activador del factor tisular del plasminógeno (tPA).
- Inhibición de la agregación plaquetaria mediado por:
 - a. Prostaciclina.
 - b. Óxido nítrico.
 - c. Adenosin difosfatasa de superficie que hidroliza el difosfato de adenosina y que funciona como un agonista plaquetario.
- Regulación del tono arteriolar y del flujo microvascular mediante la producción de óxido nítrico y prostaciclina.

Las citocinas como IL-1, IL-1b, TNF α , los macrófagos y el complemento son los responsables de la activación endotelial. Éste a su vez expresa moléculas de adhesión, produce otros mediadores inflamatorios o quimiotácticos e incrementa la producción

de agentes vasoactivos. Durante la activación endotelial ocurren los siguientes eventos: ⁴⁷

- Disminuye la expresión de trombosmodulina y heparán sulfato.
- Incrementa la síntesis del factor tisular y en consecuencia no se activan la proteína C, AT-III y el inhibidor del factor tisular. El factor tisular activa la vía extrínseca de la coagulación por lo que el fenotipo de la coagulación se vuelve procoagulante.
- Las células endoteliales activadas amplifican la respuesta inflamatoria y se inicia un círculo vicioso de inflamación, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial, que evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple.
- Formación de micropartículas de fosfolípidos que transportan altas concentraciones de fosfatidilserina a la superficie externa de la membrana celular y que permiten la fijación de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X), así como del factor tisular y de esta forma se activa la vía extrínseca de la coagulación. Este mecanismo también favorece la adhesión y agregación plaquetaria. La consecuencia final es la lesión endotelial por inducción de apoptosis.
- Expresión de moléculas de adhesión. Estas moléculas permiten la adhesión, rotación y migración leucocitaria hacia los tejidos. Las moléculas expresadas incluyen Pselectina, E-selectina, molécula de adhesión intracelular tipo 1 y la molécula de adhesión vascular tipo 1. La P-selectina es la primera en expresarse y ocurre en los primeros 15 minutos de la activación endotelial. Este mecanismo tiene la finalidad de protección, sin embargo los leucocitos y macrófagos liberan enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que amplifican el daño tisular y la lesión endotelial.
- Alteración en la regulación del tono arteriolar que depende de la producción de óxido nítrico, prostaciclina y endotelinas. El óxido nítrico y la prostaciclina son también potentes inhibidores de la agregación plaquetaria.

La producción de óxido nítrico está regulada mediante dos mecanismos dependientes de la sintetasa de óxido nítrico a partir de la conversión de L-arginina: ⁴⁷

a. Sintetasa de óxido nítrico constitutiva.

I. Calcio dependiente.

II. La bradicinina, histamina y trombina incrementan el calcio intracelular.

b. Sintetasa de óxido nítrico inducible.

I. Inducida por IL-1 y TNF α .

II. Produce grandes cantidades de óxido nítrico en forma independiente del calcio.

Los mecanismos de lesión endotelial son:⁴⁷

- Lesión por radicales libres y enzimas proteolíticas. El TNF- α potencia la acción tóxica de los leucocitos polimorfonucleares.
- Las citocinas como IL-6 y TNF- α inducen apoptosis en las células endoteliales.
- Lesión endotelial directa por linfocitos CD8+ y células asesinas naturales (NK).
- El mecanismo de isquemia repercusión disminuye los niveles de ATP de las células endoteliales e inducen apoptosis.

El endotelio tiene funciones específicas de gran importancia en la homeostasis. Es el responsable de la perpetuación y amplificación de la respuesta inflamatoria sistémica. El endotelio activado interactúa con los sistemas de coagulación, inflamación y microcirculación.⁴⁷

Las propiedades homeostáticas del endotelio contribuyen de forma importante al funcionamiento normal de los vasos sanguíneos, mediante la síntesis y liberación de sustancias vasoactivas, que desempeñan un papel fundamental en la regulación basal y dinámica de la circulación. Sin embargo, la exposición crónica y repetida a los FRCV produce una activación/disfunción del endotelio que se caracteriza por una disminución en la biodisponibilidad de NO y de todos los mecanismos fisiológicos de protección cardiovascular que de él derivan. Un endotelio disfuncional genera un entorno proaterogénico caracterizado por inflamación, proliferación y estado protrombótico que favorecen la instalación de la aterosclerosis.⁴⁶

Una característica común de la disfunción endotelial es la disminución de la biodisponibilidad de NO a nivel vascular, acompañada de otras alteraciones en el fenotipo endotelial que aumentan aún más la propensión a la vasoconstricción, trombosis, inflamación y a la proliferación celular en el lecho vascular. La disfunción endotelial es el resultado de la presencia de FRCV y el desarrollo de aterosclerosis.⁴⁶

1.8. Radicales libres:

Un radical libre es aquella figura química que tiene en su estructura uno o más electrones no apareados. Es altamente reactiva y clave para formar otros radicales libres en cadena, los compuestos en cuestión forman parte de las llamadas especies reactivas del oxígeno (ERO) o ROS (Reactive Oxygen Species).⁴⁸

Además por la vida media que es de microsegundos, ocurre una rápida propagación con moléculas aledañas y mayor daño potencial. De hecho un radical libre puede afectar un millón de moléculas durante la reacción en cadena.⁴⁹

Los radicales libres se liberan durante el metabolismo humano, y también se producen por contaminantes ambientales, (atmosféricos, acuáticos, de suelos), radiaciones (ultravioleta, gamma, hertziana), entre otros. Se pueden relacionar con el consumo o uso de tóxicos como el alcohol, tabaco y drogas o debido a una alimentación no adecuada, exposición a fertilizantes o pesticidas. Se incluye además el metabolismo de algunos químicos y elevado estrés físico o psíquico.²⁴

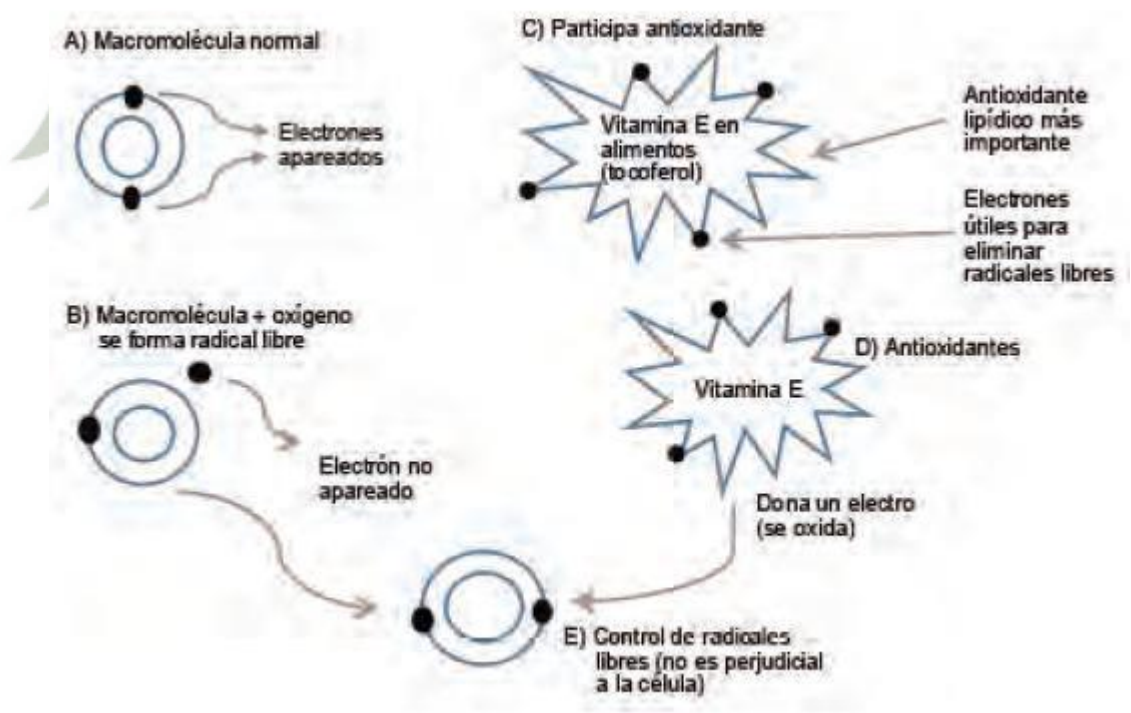


Figura 1.4. Interacción entre radical libre y antioxidante.

1.8.1. Efecto nocivo de los radicales libres

El daño celular producido por las especies reactivas del oxígeno ocurre sobre diferentes macromoléculas:

- Lípidos. Es aquí donde se produce el daño mayor en un proceso que se conoce como peroxidación lipídica, afecta a las estructuras ricas en ácidos grasos poliinsaturados, ya que se altera la permeabilidad de la membrana celular produciéndose edema y muerte celular. La peroxidación lipídica o enranciamiento oxidativo representa una forma de daño hístico que puede ser desencadenado por el oxígeno, el oxígeno singlete, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Los ácidos grasos insaturados son componentes esenciales de las membranas celulares, por lo que se cree son importantes para su funcionamiento normal, sin embargo, son vulnerables al ataque oxidativo iniciado por los radicales libres del oxígeno.^{50,51}

Los factores que influyen en la magnitud de la peroxidación lipídica son:

- a) La naturaleza cualitativa y cuantitativa del agente inicializador.
- b) Los contenidos de la membrana en ácidos grasos poliinsaturados y su accesibilidad.
- c) La tensión de oxígeno.
- d) La presencia de hierro.
- e) El contenido celular de antioxidantes (betacarotenos, alfatocoferoles, glutatión).
- f) La activación de enzimas que pueden hacer terminar la cadena de reacción como es el caso de la glutatión peroxidasa (GSH-Prx).

Una vez que se inicia, el proceso toma forma de “cascada”, con producción de radicales libres que lleva a la formación de peróxidos orgánicos y otros productos, a partir de los ácidos grasos insaturados; una vez formados, estos radicales libres son los responsables de los efectos citotóxicos.⁵²

- Proteínas. Hay oxidación de un grupo de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina y metionina; además se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, y por último hay formación de grupos carbonilos.
- Ácido desoxirribonucleico (ADN). Ocurren fenómenos de mutaciones y carcinogénesis, hay pérdida de expresión o síntesis de una proteína por daño a un gen específico, modificaciones oxidativas de las bases, deleciones,

fragmentaciones, interacciones estables ADN-proteínas, reordenamientos cromosómicos y desmetilación de citosinas del ADN que activan genes. El daño se puede realizar por la alteración (inactivación/pérdida de algunos genes supresores de tumores que pueden conducir a la iniciación, progresión, o ambas de la carcinogénesis). Los genes supresores de tumores pueden ser modificados por un simple cambio en una base crítica de la secuencia del ADN.^{53,54}

1.9. Estrés oxidativo:

No hay que confundir este mecanismo celular con el estrés cotidiano derivado de las problemáticas que enfrenta el organismo humano en su vida diaria (trabajo, familia, trámites, entre otras). El estrés oxidativo es un término asociado a las células y a la acción de un radical libre que le afecta, así en condiciones normales se da un equilibrio entre la producción de radicales libres u otras especies reactivas con los mecanismos antioxidantes (exógeno y endógeno).⁵⁵

Este equilibrio permite que la toxicidad por oxidación sea menor y con menos daño celular. Cuando se rompe el equilibrio, éste se podrá asociar con un déficit en el sistema antioxidante o por la proliferación descontrolada de los radicales libres.⁵⁶

1.9.1. Mecanismos y vías de producción de ERO en el paciente crítico:

Las ERO pueden producirse básicamente por cuatro caminos diferentes

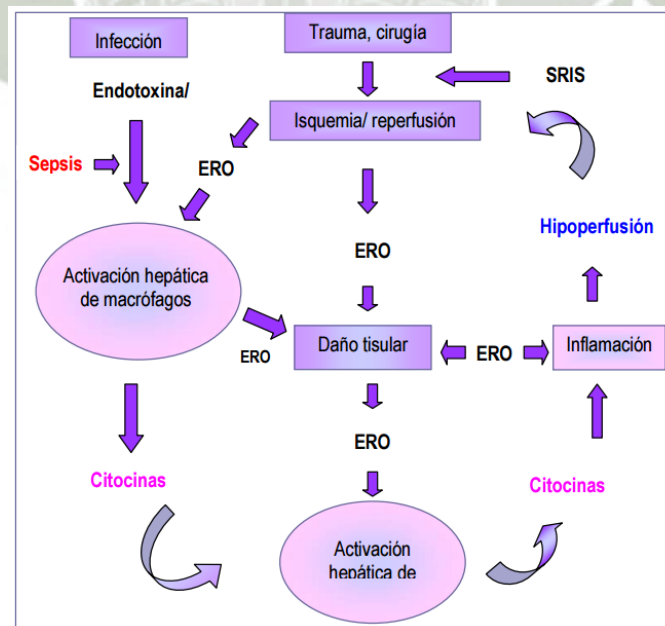


Figura 1.5. Ciclo de producción de especies reactivas de oxígeno durante la enfermedad crítica

- La cadena respiratoria mitocondrial, que ocurre en las disfunciones mitocondriales severas, como la observada en el shock séptico.
- Actividad del sistema NADPH oxidasa, vía predominante en la sobreproducción de ERO durante la sepsis severa.
- Incremento de la enzima xantina oxidasa, activada durante la cirugía vascular y cardíaca y durante el trasplante de órganos.
- Iones metálicos como Fe y Cu, que son liberados en lisis celulares y pueden ampliar el EO.

Independientemente de la vía que inicie la producción de ERO, se crea un ciclo de inflamación, activación celular y generación de ERO.⁵⁷

1.10. Función reguladora sobre el metabolismo:

El ser humano tiene un sistema de adaptación muy lento a los cambios de temperatura, el cual, además, presenta un deterioro progresivo ante la disminución de las exigencias ambientales, ya que, cuando las condiciones son desfavorables, el ingenio humano inventa aparatos que las modifican (como ventiladores o sistemas de aire acondicionado), limitando así los mecanismos fisiológicos de adaptación.⁵⁸

Para que las células humanas puedan trabajar bien, es necesario que la temperatura dentro del cuerpo se conserve entre 36 y 37.5 °C; el mantener la temperatura interna en estos parámetros funcionales es obligación del hipotálamo, órgano localizado en la base del cerebro, el cual, entre sus funciones tiene la de comandar el sistema termorregulador con un mecanismo de retroalimentación que permite aumentar o disminuir la temperatura en respuesta a las condiciones ambientales.⁵⁸

Si la temperatura interna baja más de 29.5 °C, el hipotálamo pierde la capacidad de regulación, precipitando la muerte por paro cardíaco; si aumenta por arriba de los 40 °C, el sistema de regulación sufre un cortocircuito y se desconecta completamente, originando la muerte por *golpe de calor*.⁵⁸

Los sensores térmicos son neuronas especializadas, muy sensibles al frío y al calor, que tienen la capacidad de detectar las variaciones en la temperatura interna del organismo, los cuales se encuentran localizados normalmente en la piel, en la médula espinal, en los órganos internos y, muy especialmente, en la región posterior del mismo

hipotálamo, de modo que, si la temperatura interna desciende por debajo de 36 °C, el hipotálamo estimula la producción de calor a través de cuatro mecanismos:⁵⁸

- » Aumenta la termogénesis química.
- » Aumenta la secreción de la tiritonina.
- » Secreta más hormonas generadoras de calor, como la tiroxina.
- » Libera hormonas del estado de estrés como la adrenalina.⁵⁸

1.11. Ejercicio y el corazón:

1.11.1. Hemodinámica aguda:

En general existen dos tipos de ejercicio: isotónico (dinámico) e isométrico (estático). Estos dos tipos de ejercicio se diferencian en las respuestas fisiológicas que provocan y en las demandas que imponen el corazón, las cuales, a su vez, definen las adaptaciones crónicas que se desarrollan en los deportistas acondicionados. La respuesta hemodinámica más precoz al ejercicio dinámico es una disminución de la resistencia vascular sistémica, que refleja una vasodilatación de los vasos de resistencia de los músculos en ejercicio. Este fenómeno es notable incluso con una intensidad de ejercicio leve. La poscarga disminuye y el gasto cardiaco se redistribuye, de forma que, durante el esfuerzo máximo, más del 80% del gasto cardiaco puede dirigirse al músculo en acción, frente a aproximadamente el 20% en reposo.⁵⁹

Dado que la capacidad aeróbica del músculo esquelético es bastante mayor que la de los tejidos espláncnicos (y dado que los factores locales pueden aumentar realmente la capacidad de extracción de oxígeno del músculo esquelético), el resultado neto de esta redistribución del flujo es un aumento del consumo de oxígeno sistémico. La respuesta cardiaca primaria al ejercicio dinámico es un aumento de la frecuencia cardiaca. Sin embargo la frecuencia cardiaca no es responsable por si sola del aumento del gasto cardiaco observado durante el ejercicio. Existe un aumento del retorno venoso, probablemente mediado por la vasoconstricción de las grandes venas así como por los efectos mecánicos de la construcción muscular, que da lugar a un aumento del volumen telediastólico y del volumen sistólico (por el mecanismo de Franck – Starling). También se produce un incremento del impulso simpático neurohumoral que aumenta la contractibilidad cardiaca.⁵⁹

Durante el ejercicio isométrico, se recluta un grupo muscular definido y no se realiza trabajo externo. Las necesidades de oxígeno para mantener el ejercicio isométrico son proporcionales a la masa muscular que interviene y, por lo general, son moderadas. Sin embargo, estas necesidades pueden no satisfacerse con un aumento del flujo sanguíneo, ya que la vasodilatación local está limitada por la compresión mecánica de los vasos de resistencia debida al ejercicio isométrico del músculo y por lo que el flujo sanguíneo del músculo en ejercicio mantenido puede realmente disminuir. La perfusión muscular tiende a mantenerse mediante una elevación de la presión arterial iniciada por un arco reflejo originado en el músculo en contracción, que da lugar a un aumento de la resistencia vascular sistémica incluso cuando el ejercicio solo es moderado. Conforme a esto, el volumen sistólico realmente puede descender y la respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio isométrico puede estar muy aumentada. Así, a diferencia de lo que sucede en el ejercicio isotónico, el ejercicio isométrico impone una carga o presión sistólica significativa al corazón.⁵⁹

1.11.2. Relación antioxidantes - ejercicio físico y salud humana

Se reconoce que la práctica frecuente y sistemática de ejercicio físico es recomendable para la salud y el aumento de las defensas antioxidantes, entre otros efectos positivos. Sin embargo, no escapa al análisis que durante el ejercicio aumenta la producción de radicales libres que afectan el tejido muscular, el hígado, la sangre u otros.⁶⁰

Algunos estudios indican que al incluir en la dieta de atletas entrenados alimentos con antioxidantes, redujo el estrés oxidativo. Además la producción de ácido láctico durante el ejercicio puede convertir el superóxido (radical poco dañino) a un hidroxilo (altamente lesivo para la célula).⁶¹

1.11.3. Efectos en el sistema cardiovascular:

El ejercicio físico se define como cualquier movimiento corporal producido por el sistema locomotor por contracción y relajación de la musculatura que supone consumo de energía. Dicho movimiento supone un incremento de la demanda de oxígeno y nutrientes por los músculos en general. La adaptación muscular al ejercicio es la base del entrenamiento y se sabe que está mediado tanto por la adaptación y el desarrollo de las fibras musculares como por los cambios en su metabolismo, fundamentalmente en las mitocondrias. Se trata de un proceso complejo y no completamente conocido que implica vías tan heterogéneas como los receptores de calcineurina,

neoangiogénesis, sobreexpresión genética, reprogramación metabólica mitocondrial y la síntesis de miocinas desde el propio tejido muscular. Sin embargo, su efecto es crucial no solo en los músculos, ya que se ha relacionado con el retraso del envejecimiento por estabilización de la telomerasa mitocondrial.⁶²

1.11.4. Respuesta cardiovascular al ejercicio:

La capacidad máxima de ejercicio disminuye de manera lineal al aumentar la edad en los seres humanos sanos. Durante el ejercicio máximo, el índice cardíaco y la fracción de eyección disminuyen con la edad.⁵⁹

Existen tres diferencias importantes en la respuesta al ejercicio asociadas a la edad en los varones y las mujeres sanos.⁵⁹

- En primer lugar, las personas mayores tienen una respuesta de la frecuencia cardíaca al ejercicio más baja debido a la disminución de la sensibilidad betaadrenérgica.
- En segundo lugar, los jóvenes presentan una disminución del volumen telesistólico desde el reposo al ejercicio máximo, que refleja el aumento del estado inotrópico y la vasodilatación arterial con una reducción de la poscarga; ambas respuestas tienen una mediación betaadrenérgica. El volumen telesistólico se eleva progresivamente con la edad, reflejando la disminución de la respuesta inotrópica y de la respuesta vasodilatadora arterial.
- En tercer lugar, el volumen telediastólico no varía en los sujetos jóvenes desde el reposo al ejercicio máximo, pero aumenta progresivamente en los sujetos mayores, debido al uso del mecanismo de Frank-Starling para aumentar el volumen sistólico y el gasto cardíaco durante el ejercicio.⁵⁹

Estas diferencias en la respuesta al ejercicio asociadas a la edad desaparecen cuando los sujetos jóvenes son tratados previamente con un bloqueo betaadrenérgico, lo que sugiere que las diferencias en la sensibilidad a las catecolaminas en el intervalo de edades da lugar a diferencias en la respuesta al ejercicio. Es importante el hecho de que estos cambios de la función cardíaca asociados a la edad pueden anularse de forma parcial mediante el acondicionamiento aeróbico, que conlleva un aumento significativo de la capacidad máxima de ejercicio, la fracción de eyección máxima y el índice cardíaco, así como una disminución del índice de volumen telesistólico.

Aunque la sensibilidad betaadrenérgica no varía con el entrenamiento con ejercicio, la rigidez arterial en los deportistas de más edad es menor en comparación con los controles sedentarios de la misma edad. La reducción de la poscarga debida a la preparación física podría ser un mecanismo por el que mejora la función del ventrículo izquierdo en situación de ejercicio máximo.⁵⁹

1.11.5. Factores que limitan el rendimiento del ejercicio:

Los diferentes individuos tienen distintas capacidades para la práctica del trabajo físico: para cualquier persona, la capacidad de trabajo depende del tamaño corporal, edad, el sexo, la base genética y el estado general de salud. Además influye mucho en el nivel de motivación el rendimiento del ejercicio intenso.⁶³

La capacidad para llevar a cabo un ejercicio muscular depende, en última instancia, de la capacidad de los músculos para generar una cantidad de ATP suficiente para mantener su capacidad de los músculos para generar una cantidad de ATP suficiente para mantener su actividad contráctil. Las necesidades metabólicas de los músculos que toman parte en el ejercicio se suplen en parte con las reservas de glucógeno y, en el caso de músculos de contracción lenta, con la pequeña reserva de oxígeno almacenada en la miogloblina.⁶³

Sin embargo, los requerimientos de energía de los músculos dependen finalmente del aporte de glucosa y el oxígeno a través de la circulación. A niveles de trabajo reducidos, el metabolismo aeróbico es el que supe, fundamentalmente, los requerimientos energéticos y se puede mantener el ejercicio durante periodos de tiempo considerados. A niveles elevados de trabajo, la contribución del metabolismo anaeróbico a los requerimientos energéticos es creciente, y la fatiga aparece relativamente pronto. La fatiga asociada al ejercicio intenso se debe, al menos en parte, a la acumulación de lactato.⁶³

1.11.6. El entrenamiento influye sobre el perfil lipídico de la sangre:

El ejercicio aerobio crónico se asocia a un momento de los niveles circulantes de lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que se mantienen los niveles totales de colesterol, por lo que la relación HDL/colesterol total aumenta. Estos cambios en los porcentajes de colesterol se producen a cualquier edad si el ejercicio se realiza de forma regular.⁶⁴

La pérdida de peso, a menudo asociada al aumento de la actividad física crónica contribuye en dudablemente a estos cambios en el transporte de colesterol.⁶⁴

Dado que el ejercicio aumenta, tanto de forma crónica como aguda, el metabolismo de las grasas y la capacidad metabólica celular para la β -oxidación de los ácidos grasos libres, no es sorprendente que, con el tiempo, la actividad regular aumente la actividad lipoproteinlipasa tanto en el musculo como en el tejido adiposo. Los cambios en la actividad de la lipoproteinlipasa, junto al aumento de la actividad de la lecitina-colesterol aciltransferasa y la síntesis de apoproteínas A-I aumentan los niveles de HDL circulantes.⁶⁴

1.12. Temperatura:

1.12.1. Intercambio de calor entre la superficie corporal y el medio exterior:

Casi todos los procesos celulares del organismo darán lugar en último término, a la producción de calor. Cuanto más activo metabólicamente es un tejido, más calor produce. Los órganos que producen más calor son el cerebro, el musculo esquelético y los órganos viscerales; como el hígado y el riñón. Para mantener una temperatura corporal normal, la perdida de calor hacia el medio exterior debe equilibrarse con el calor generado a través del metabolismo.⁶³

En esta situación, la temperatura corporal se mantiene estable. En un entorno frio se pierde continuamente calor a través de la superficie corporal y está perdida debe minimizarse mediante ajustes fisiológicos apropiados. Además la perdida debe equilibrarse con alguna forma de producción de calor.⁶³

1.12.2. Intercambio de calor con el ambiente:

La transferencia de calor entre el organismo y el ambiente se realiza a través de la superficie de la piel por los mecanismos de radiación, conducción convención y evaporación. El intercambio de calor por los tres primeros mecanismos depende del gradiente de presión de vapor de agua que exista entre la piel y el medio. Cuando la producción de calor es igual a su perdida, existe un estado denominado de balance térmico durante el cual la temperatura central del organismo se mantiene constante.⁶⁵

✓ **Radiación:**

Es la transferencia de calor por ondas electromagnéticas infra rojas entre la piel y los objetos que la rodean. Se puede ganar o perder calor por radiación, en función de si la piel se encuentra más fría o más caliente que los objetos del entorno.⁶⁵

✓ **Conducción:**

Es la transferencia de calores molécula a molécula, en sólidos, líquidos o gases, se trata de un mecanismo dependiente de la conductividad de la sustancia y de las diferencias de temperatura entre los puntos de contacto.⁶⁵

En condiciones normales este mecanismo es poco significativo para el organismo, dado que raras veces áreas muy extensas de la piel se ponen en contacto directo con objetos del medio. Sin embargo, en condiciones especiales este mecanismo se convierte en uno de los más importantes en la pérdida de calor. Así ocurre por ejemplo con una persona que permanece inmóvil dentro de una piscina, en este caso se pierde calor.⁶⁵

1.12.3. Temperaturas extremas:

El rango de temperaturas en el que habitualmente fluctúan las temperaturas centrales del organismo humano, lo cual incluye las temperaturas extremas que éste puede soportar antes de sufrir un choque térmico.⁶⁵

Como es claro durante el ejercicio físico y el trabajo intenso la temperatura central del organismo puede ascender hasta 39 o 40 °C. Por otra parte la temperatura central desciende por lo regular de los 37 °C durante el sueño y por supuesto puede descender por debajo de 36 °C si el organismo se encuentra expuesto a un frío intenso. En reposo y en un ambiente cómodo durante el día, la temperatura central no varía más allá de 0.5 °C.⁶⁵

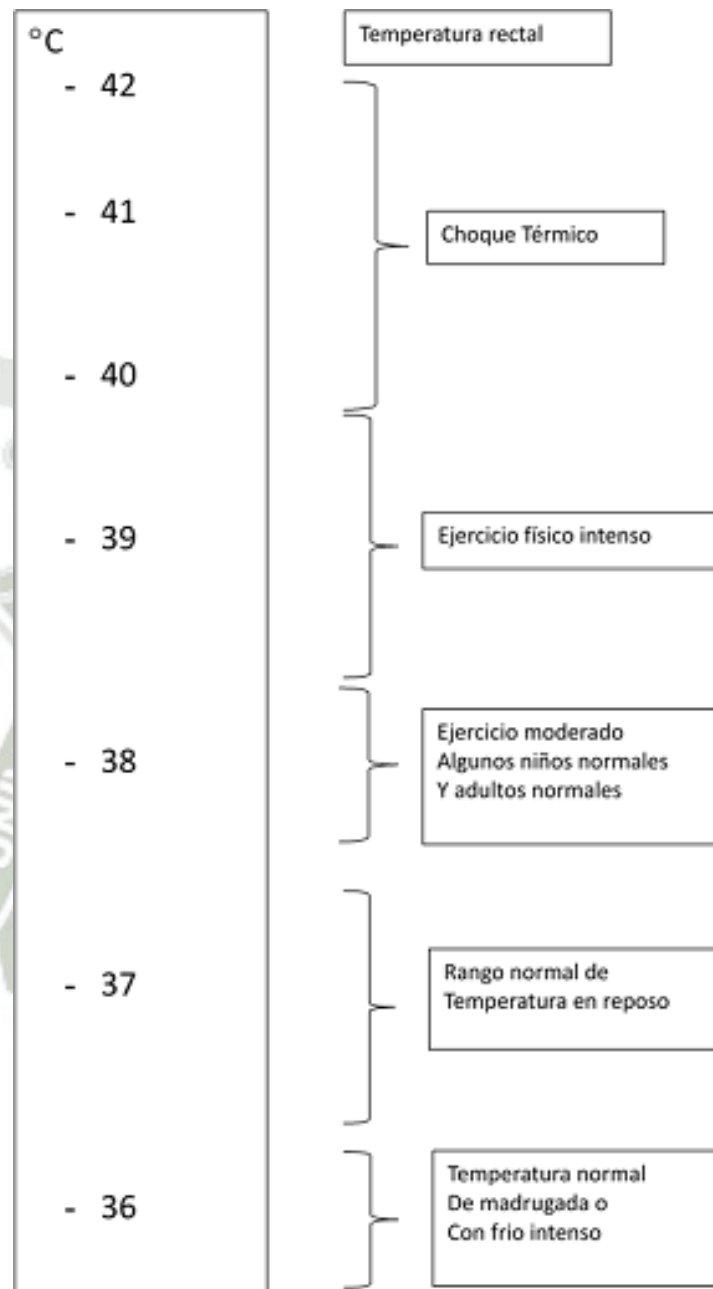


FIGURA 1.6. RANGO DE TEMPERATURAS

CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. DISEÑO METODOLÓGICO:

2.1.1 Tipo de estudio:

El presente estudio es de tipo experimental.

2.1.2. Lugar de experimentación:

El presente Trabajo de Investigación y los registros de vasodilatación se realizaron empleando una cámara para órgano aislado en el Centro de Investigación y Desarrollo Científico (CIDEC) de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín.

2.1.3. Muestra biológica:

Como animales de experimentación se utilizarán 24 ratas de sexo macho, de la especie *Rattus Norvegicus*, de 260 ± 30 g de peso, de tres meses de edad aproximadamente.

Estas serán mantenidas en condiciones adecuadas, permitiéndoseles libre acceso al agua y a la comida.

2.1.4. Unidad de estudio:

Las unidades de estudio estarán constituidas por anillos aislados de aorta torácica de ratas sanas y ratas con hipercolesterolemia las cuales serán distribuidas aleatoriamente según el protocolo de estudio.

2.2. DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS DE TRABAJO:

Se obtendrá de cada muestra biológica de rata especie *Rattus Norvegicus*, cuatro unidades de anillos, constituyendo así nuestra unidad de estudio aproximadamente 96 anillos aislados de aorta torácica.

Dividiendo en dos el grupo de estudio y a su vez en cuatro cada subgrupo:

- **Grupo Normal:** este grupo está constituido por 12 ratas a las cuales no se les indujo hipercolesterolemia siendo alimentadas con 30 g de alimento TOMASINO y agua Ad libitum durante un periodo de 20 días.

Finalizado el tiempo se obtuvo 48 anillos de las respectivas ratas, distribuidas aleatoriamente en dos grupos: con coenzima Q₁₀ y sin coenzima Q₁₀, se procede a distribuir en cuatro subgrupos:

- ❖ Grupo normal a 36 °C de temperatura
- ❖ Grupo normal a 37 °C de temperatura
- ❖ Grupo normal a 38 °C de temperatura
- ❖ Grupo normal a 39 °C de temperatura

- **Grupo Hipercolesterolémico:** este grupo está constituido por 12 ratas a las cuales se les indujo hipercolesterolemia y se las administro 2 mL de solución de colesterol y alimentadas con 30 g de alimento TOMASINO y agua Ad libitum durante un periodo de 20 días.

Finalizado el tiempo se obtuvo 48 anillos de las respectivas ratas, distribuidas aleatoriamente en dos grupos; con coenzima Q₁₀ y sin coenzima Q₁₀, se procede a distribuir en cuatro subgrupos:

- ❖ Grupo Hipercolesterolémico a 36 °C de temperatura.
- ❖ Grupo Hipercolesterolémico a 37 °C de temperatura.
- ❖ Grupo Hipercolesterolémico a 38 °C de temperatura.
- ❖ Grupo Hipercolesterolémico a 39 °C de temperatura.

2.3. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS:

2.3.1. Equipos:

- Balanza analítica (ADAMS sensibilidad 0.1 mg – máx. 110g.)
- Balanza (OHAUS – Triple Beam Balance U.S. PAT. N° 2729.439) capacidad 2610 g.
- Centrífuga universal (IEC modelo CL- serie N° 7473714-O) precisión FA-2X máx. rpm 6300, máx. peso 0.048 Kg

- Micropipetas automáticas (Accumax de 50 – 200 μ L)
- Micropipetas automáticas (Transferpette 100 – 1000 μ L)
- Cocina eléctrica (PHILIPS).
- Refrigeradora (DAEWOO serie SBN: 11226386).
- Baño maría (PRECISION SCIENTIFIC CO PS serie N-8).
- Microlab 200 (MERCK).
- Agitador magnético/plancha térmica (LAB-LINE serie PYRO-MAGNESTIR N° 1266).
- pH metro (INOLAB serie 720/730/740 WTW).
- Cámara de órganos aislados para anillos de aorta, termorregulado mediante circuito de agua externo.
- Balón de oxígeno y de anhídrido carbónico.
- Polígrafo (Grass Instrument - 10 canales).
- Transductor isométrico (Grass Instrument).
- Guillotina múltiple.
- Baño María con circulación (BÜCHI 461 Water Bath)

2.3.2. Reactivos y fármacos:

- Solución Krebs

Para 100 mL se pesó las siguientes cantidades:

NaCl	7,0128 g
KCl	0,4399 g
NaH ₂ PO ₄	0,1872 g
MgCl ₂	0,2439 g
CaCl ₂	0,3675 g
NaHCO ₃	1,3021 g
Glucosa	2,0700 g

- Norepinefrina. P.A. 10 μ M. (MERCK)
- Acetilcolina, P.A. 0,1 μ M, 1 μ M y 10 μ M. (MERCK)
- Coenzima Q₁₀. (FARMARECETAS S.A.C.)
- Suero fisiológico (NaCl 0.9 %) (MERCK)
- Colesterol grado USP/97 % (MERCK).
- Kit para análisis de colesterol total. (VALTEK).
- Mezcla carbógena con 95 % de O₂ y 5 % de CO₂

2.3.3. Material vidrio:

- Termómetro de 100 °C (CONTROL COMPANY).
- Tubos de ensayo de 15 mL y 100 mL (PYREX)
- Erlenmeyer de 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1000 mL (PYREX)
- Embudo (PYREX).
- Probetas graduadas 10 mL y 50 mL (PYREX).
- Pipetas (PYREX).
- Vasos precipitados de 50 mL, 100 mL (PYREX)
- Luna de reloj (PYREX).
- Baguetas (PYREX).
- Probetas de 100 mL (PYREX)

2.3.4. Material anexo:

- Morteros. (FORTUNA)
- Espátula.
- Soporte Universal.
- Jaulas estándar para ratas.
- Gradillas
- Sonda orogástrica
- Capilares (MARIENFELD)

- Tubos de endorff. (MERCK)
- Pinzas
- Hojas de bisturí.
- Tijeras de disección.
- Guantes quirúrgicos

2.4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL:

2.4.1. Adaptación de la muestra biológica:

Se realizó de forma aleatoria teniendo en cuenta el aspecto físico, el buen estado de salud y asegurándose que los animales no hubieran sido sometido a experimentos previos, además se mantuvieron en periodo de cuarentena de una semana de adaptación, teniendo que cumplir con los requisitos básicos para el estudio: ratas machos de la especie *Rattus Norvegicus*, de 260 ± 30 g de peso, de tres meses de edad aproximadamente.

Los animales fueron sometidos a las condiciones de trabajo y laboratorio; todos los grupos de experimentación recibieron una dieta de mantenimiento de 30 g de alimento concentrado TOMASINO cada 24 horas a la misma hora y agua *Ad libitum* durante un periodo de 20 días.

Los animales fueron distribuidos en jaulas de cuatro ratas cada una y sometidos a periodos de luz y oscuridad de 12 horas respectivamente, manteniéndose las condiciones ambientales adecuadas a temperatura de 21 °C y humedad relativa de 30 %.

2.4.2. Sistema de identificación:

Las ratas fueron marcadas sobre determinadas áreas del cuerpo (cabeza, pata, lomo), se designó a cada rata en su determinado grupo de trabajo, siendo dos grupos: grupo control y grupo experimental.

2.4.3. Identificación y registro de peso:

Una vez seleccionados los animales en sus respectivos grupos se procedió al pesado de cada uno de ellos, registrando así el peso cada cinco días durante el

estudio. Conformando así los pesos para el día basal, 5 días, 10 días, 15 días y 20 días hasta culminar la experimentación.

2.4.4. Inducción experimental de hipercolesterolemia:

La hipercolesterolemia fue inducida considerando el método seguido por Ruiz-Roso y Col 2003, este método a su vez fue modificado por los estudios descritos por Jorge Arroyo y Col 2007. La administración de colesterol, se realizó después de la toma de muestra basal a todos los grupos.

Se administró a cada rata por vía orogástrica 2 mL de colesterol a una dosis de 62,5 mg/Kg de peso, suspendido en goma tragacanto al 2 % diluida en agua destilada.

El colesterol se suministró diariamente por las mañanas y a una hora establecida durante cuatro semanas, teniendo en cuenta que este proceso se hará en los días de control de peso y control de colesterol sérico.

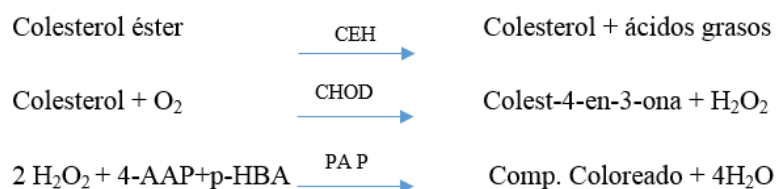
2.4.5. Extracción de la muestra:

Cumplidas las 12 horas de ayuno, se procedió a extraer mediante el empleo de un capilar, la sangre del ángulo interno del ojo consiguiéndose un volumen aproximado de 1 a 1,5 mL.

2.4.6. Determinación del colesterol total sérico:

Fundamento:

El colesterol se determina por acción de las enzimas colesterol éster hidrolasa y colesterol oxidasa. La primera libera el colesterol de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose peróxido de hidrogeno, el cual en presencia de la enzima peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico, dando origen a un compuesto coloreado que se absorbe a 505nm.



Fuente: determinación fotométrica de Colesterol total en suero o plasma.

Procedimiento:

Cumplidas las 12 horas de ayuno, se procedió a extraer mediante el empleo de un capilar sin heparinizado, la sangre del ángulo interno del ojo consiguiéndose un volumen aproximado de 1 mL. Una vez obtenida la sangre sin anticoagulante, se centrifugo durante diez minutos a 3000 r.p.m., finalizando el tiempo se extrajo 10 μ L de suero mediante una micropipeta, el que fue depositado en un tubo de ensayo que contenía el reactivo enzimático para la determinación de colesterol. Luego de 10 minutos de incubación a 37 °C se efectuó la lectura en unidades de absorbancia a 505 nm de longitud de onda.

Tabla 2.1. Determinación del colesterol plasmático

	Blanco	Estándar	Muestra
Muestra (μL)	-	-	10
Estándar (μL)	-	10	-
Reactivo Enzimático (mL)	1.00	1.00	1.00
Mezclar, incubar BM a 37 °C x 10 minutos; leer a 505 nm			

Fuente: Elaboración propia

2.4.7. Obtención de los anillos de aortas torácicas de rata:

Las ratas previamente pesadas son sacrificadas mediante contusión cervical, después de haberla colocado en una mesa de disección para animales se les extrajo el segmento de aorta torácica comprendido entre el arco aórtico y el diafragma.

La técnica empleada para la obtención de la arteria aorta torácica consistió en la realización de una toracotomía, separando los pulmones del corazón para visualizar la arteria. Posteriormente se procedió a la disección de la arteria aorta torácica descendente desde el cayado al diafragma el cual fue rápidamente removido y depositado sobre una Placa de Petri que contenía una solución Krebs.

Seguidamente de su prolija limpieza, dentro de la solución salina se procedió a cortarla en anillos de $3,0 \pm 0,05$ mm de longitud utilizando la parte cerca a la cava superior del corazón mediante una guillotina múltiple diseñada para tal fin, extrayéndose al final cuatro anillos de cada segmento.

2.4.8. Determinación del tiempo de incubación con coenzima Q₁₀ a diferentes tiempos 10, 20 y 30 minutos a dosis crecientes de acetilcolina:

Con la finalidad de determinar el efecto termodependiente de la coenzima Q₁₀ se determinó el tiempo de incubación adecuado para los anillos aórticos aislados de ratas sanas, se realizó un baño maría sobre la asimilación de coenzima Q₁₀ de 100 mg, cada anillo asimilara la cantidad suficiente. Para ello se distribuirán los anillos en tres grupos, y cada grupo con sus respectivos tiempos de 10, 20 y 30 minutos a una temperatura de 37 °C. Luego de la incubación se insertara en la cámara de órganos y se determinara a dosis crecientes de acetilcolina 0.1 µM, 1 µM y 10 µM, de esta forma obtendremos que tiempo es el más adecuado para las posteriores experimentaciones.

2.4.9. Determinación de la viabilidad del tejido aórtico:

Según Evora y col. (1996); Nakamura y col. (2002), con el objeto de determinar la viabilidad del tejido, transcurridos 30 minutos de estabilización, se contrajo la aorta torácica de rata con norepinefrina (10 µM) y a continuación se relajó con acetilcolina realizando tres lavados cada 10 minutos acrecentando su dosis (0,1 µM, 1 µM, 10 µM).

2.4.10. Inserción de los anillos de aorta torácica en la cámara de órganos aislados:

Uno a uno, los anillos ya previamente incubados con coenzima Q₁₀ fueron insertados dentro del pozo de la cámara de órganos aislados para su estudio, sujetándolos entre dos ganchos de acero inoxidable. Uno de ellos al poste fijo en el borde interno de la cámara y el otro, constituido por el extremo terminal de un transductor de tensión isométrico conectado a un polígrafo Grass que registró los cambios de la actividad contráctil de la aorta torácica para ser graficados mediante una aguja inscriptora en papel milimetrado. Se llenó el pozo de la cámara con 20 mL de la solución Krebs a 37 °C.

Los anillos de aorta torácica, montados en el baño de órgano aislado, fueron estabilizados a 2 g de tensión durante 30 min, siendo burbujeado de manera continua con una mezcla carbógena de gases con 95 % de O₂ más 5 % de CO₂ este último para mantener estable el pH en 7,4 y reajustándose la tensión hasta la obtención de un nivel estable. La temperatura de la solución en la cámara se mantuvo estable gracias al empleo de un termociclador con circulación de agua continua.

Una vez estabilizada la preparación, lo cual se conoce porque deja de oscilar la aguja registradora del polígrafo, se procedió a hacer las lecturas correspondientes.

Tanto las contracciones como las relajaciones inducidas en los anillos aórticos, se expresaron en porcentaje con respecto a la máxima contracción obtenida con la solución de 10 µM de norepinefrina (100 %). La determinación del patrón de vasodilatación en condiciones fisiológicas se realizó mediante el empleo de 10 µM de acetilcolina (ACh) la cual la relajación obtenida con la mayor dosis de acetilcolina servirá de patrón comparativo.

2.4.11. Respuesta vasoactiva con anillos de ratas hipercolesterolémicas:

Conocidos los patrones de contracción y relajación, se procedió a determinar los histogramas de vasodilatación con una dosis de ACh de 10 µM (10⁻⁵ M) con los anillos aórticos extraídos del grupo hipercolesterolémico.

2.4.12. Porcentaje de vasodilatación:

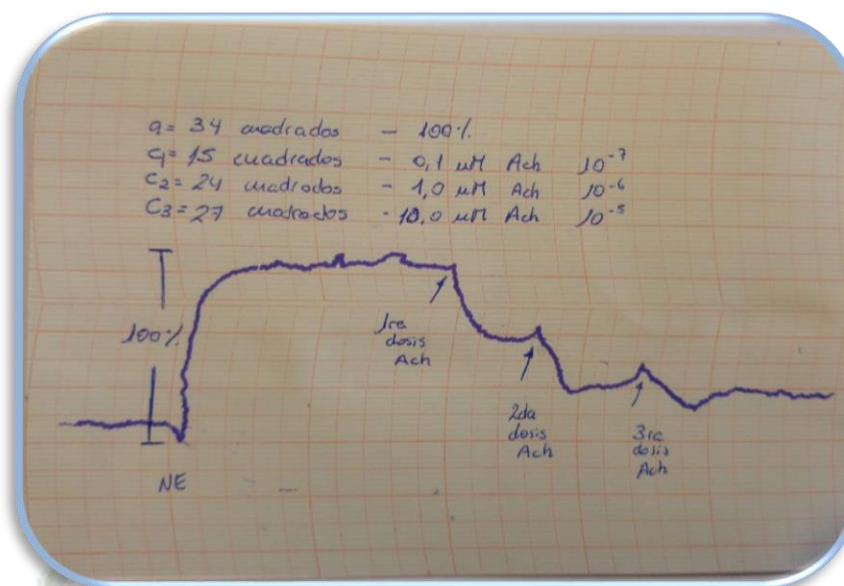
Con los valores obtenidos se realizara una regla de tres para determinar un porcentaje, el cual es el efecto máximo de la acetilcolina sobre músculo liso torácico (100 %), obteniendo el porcentaje de inhibición de las concentraciones de coenzima Q₁₀ frente a la acción de acetilcolina.

a = # total de cuadrados

b = 100 % de vasodilatación

c = # de cuadrados ocupados

x = % de vasodilatación



a ----- b
c ----- X

2.5. DISEÑO ESTADÍSTICO:

Se calculó lo siguiente:

- Análisis estadístico descriptivo
- Análisis de Varianza Factorial
- Comparaciones múltiples.

Las diferencias se consideraron como:

- No significativas $p > 0,05$: Aceptación de hipótesis nula.
- Significativas $p < 0,05$: Rechazo de hipótesis nula.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La muerte por Enfermedad Cardiovascular constituye la primera causa de muerte en los países desarrollados y la tercera en el nuestro. Produciéndose así, ya hace algún tiempo una explosión en las áreas de investigación y en el área clínica a fin de proponer nuevos estudios sobre los mecanismos de producción del proceso de hipercolesterolemia, nuevos tratamientos y nuevas formas para lograr la disminución de esta enfermedad.

Estudios demuestran la necesidad de dejar la vida sedentaria que afecta el ritmo de vida de las personas y por tanto su calidad y lograr que las personas se encuentren en un estado saludable.⁶⁶

Por estas razones nos planteamos como objetivo del presente estudio la evaluación del efecto termodependiente de la coenzima Q₁₀ sobre la vasodilatación de anillos de aorta torácica de ratas con hipercolesterolemia experimental, presentando todos los procesos experimentales realizados cuyos resultados, análisis y discusión se muestran a través de los siguientes cuadros y gráficos.

Estudios recientes ponen de manifiesto que, en personas con afecciones del corazón, el consumo de cantidades adecuadas de la coenzima Q₁₀ contribuye a una mejora en la captación de oxígeno, la función cardíaca y la resistencia al esfuerzo.⁶⁷

La actividad física es determinante para el éxito de un plan en el tratamiento de la obesidad, pero debe considerarse como un factor adverso la falta de motivación para realizar ejercicio en estas personas obesas. De modo que, debe incrementarse la actividad física hasta alcanzar 60 minutos diarios y lograr la intensidad para que sea efectivo en el tratamiento de la obesidad, así como en el mantenimiento del peso ideal, una vez logrado.⁶⁸

A su vez se tuvo en cuenta que para realizar el siguiente trabajo, debemos de contar con animales de experimentación (ratas de la especie *Rattus Norvergicus*) aparentemente sanas, debido a que estos animales han servido como modelo en un

gran número de estudios sobre hipercolesterolemia, lipoproteínas y aterosclerosis, ya que posee varias ventajas como animal de experimentación.

Además se consideró como valores normales de hipercolesterolemia de 50 a 86 mg/dL y como valores patológicos una hipercolesterolemia superior a 86 mg/dL, estos valores son necesarios para el análisis estadístico de los resultados de la inducción de hipercolesterolemia.

Identificación de pesos

Los promedios y desviación estándar de los pesos de ratas del grupo control en sus diferentes tomas; siendo alimentadas solo con alimento de engorde Tomasino y las de grupo experimental agregándole colesterol además del alimento de engorde como se observa en la **Tabla 3.1.**

Tabla 3.1. Efecto a través del tiempo de la administración en la dieta de colesterol sobre los pesos de ratas inducida por hipercolesterolemia

Grupo de trabajo	N	Medida	Tiempo (días)				
			Peso Basal (g)	5 (g)	10 (g)	15 (g)	20 (g)
Control	12	Promedio	279.96	268.72	281.16	286.95	288.59
		D.E.	9.56	10.24	7.81	9.18	12.16
Experimental	12	Promedio	289.36	316.02	329.02	334.84	352.43
		D.E.	8.03	8.40	6.72	6.97	13.17

Fuente: Elaboración propia

**Los resultados están expresados en gramos.*

**D.E. Desviación estándar*

En dicha tabla obtenemos el peso de 12 ratas pertenecientes al grupo control; se presenta los valores expresados en gramos, la toma basal tuvo un promedio de 279.96 g, luego a los 5 días con un promedio de 268.72 g, 10 días con un promedio de 281.16 g, 15 días con un promedio de 286.95 g y a los 20 días con un promedio de 288.59 g;

dichos resultados evidencian que los pesos se mantienen a simple vista similares. (Anexo 1)

En la misma tabla encontramos el peso de 12 ratas inducidas con hipercolesterolemia; presentando valores expresados en gramos, la toma basal tuvo un promedio de 289.36 g, luego a los 5 días obtuvimos un promedio de 316.02 g, 10 días con un promedio de 329.02, 15 días con el promedio correspondiente de 334.84 g y a los 20 días un promedio correspondiente de 352.43 g, dichos resultados evidencian que los pesos sufrió un aumento altamente significativo después del primer día de producida la inducción a hipercolesterolemia en sus datos, demostrándonos que hay una relación entre el aumento de colesterol con el incremento en sus pesos como lo expresa los estudios de Arroyo et al el cual proyecta en sus resultados que por medio de la administración de colesterol vía orogástrica provoca un aumento significativo en los pesos de las ratas de experimentación jugando un papel importante en estas. (Anexo 2)

La evolución corporal durante los 20 días, haciendo el respectivo seguimiento en cada uno de los grupos de experimentación, donde se observa el incremento de pesos notorios para los grupos que se administró colesterol, el peso se toma a todas las ratas en ayunas observado en la **Figura 3.1.**

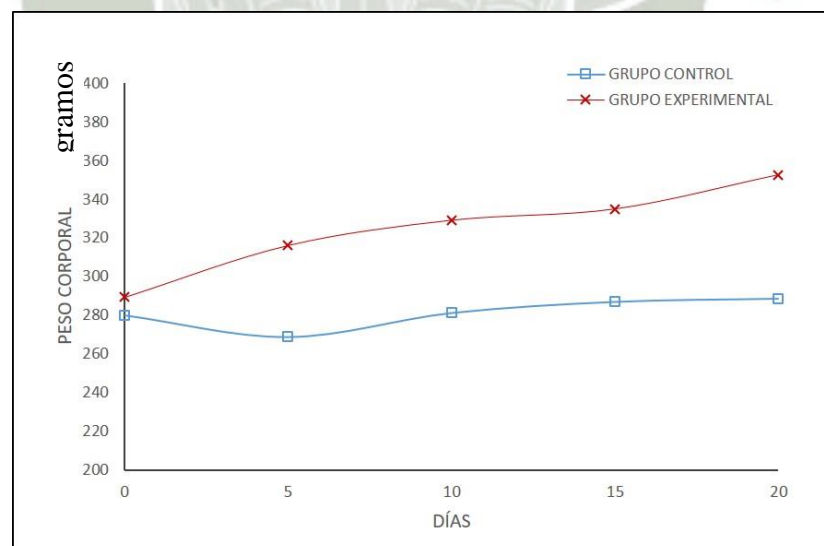


Figura 3.1. Efecto a través del tiempo sobre los pesos

La evolución de los pesos de los diferentes grupos en estudio demuestra que el grupo control es el que ha tenido el menor aumento de peso debido a que no se le indujo hipercolesterolemia, el grupo experimental que se le indujo hipercolesterolemia tiene un aumento de peso mayor al del grupo control, todos tienen inicio cercano pero aumentan de acuerdo al consumo de colesterol durante los 20 días.

Similares resultados se obtuvieron en el trabajo publicado por Arroyo et al, quien plantea que la administración de colesterol promueve un incremento en el peso de las ratas que la reciben y estos resultados pueden ser mayores en la medida en que se alargue la administración de colesterol por vía orogástrica. Por lo cual concluimos que para el grupo experimental incrementó el peso debido a dicha administración de colesterol por vía orogástrica además de la vida sedentaria de las ratas.

Estudios dados por Lee J. et al. indican que el aumento de peso se debe a ciertos factores que influyen en esta, tales como la poca movilización de las ratas y la alimentación a libertad, por lo cual se da un aumento en el metabolismo de los lípidos provocando así un incremento de colesterol total en sangre de las ratas.

Determinación de valores de colesterolemia

Se determinó que los días de extracción de muestra serán el día basal, 5to, 10mo, 15vo y al 20vo día; la extracción se realizará a las 24 ratas encontrándose estas en ayuno, se procedió a extraer mediante el empleo de un capilar la sangre del ángulo interno del ojo del animal obteniendo aproximadamente un volumen de un 1 mL de sangre.

Observamos que el promedio de colesterol total basal encontrado en el grupo control no sufrió un aumento altamente significativo durante los 20 días de tratamiento teniendo como resultado el día basal el promedio de 70.02 mg/dL, con una desviación estándar de 3.58, al 5to día 72.65 mg/dL y su desviación estándar de 3.4, al 10mo día 74.3 mg/dL con su desviación estándar de 2.33, al 15vo día observamos una ligera disminución en los resultados obteniendo 73.81 mg/dL y la desviación estándar de 4.96 y al 20vo día se obtuvo como resultado de promedio un ligero aumento a 75.3 mg/dL y con una desviación estándar de 3.95. (Anexo 3)

Así mismo los promedios obtenidos en el grupo experimental presentaron un aumento altamente significativo durante la evolución de los 20 días; este aumento nos muestra

que gracias a la alimentación por vía orogástrica de colesterol al 97 % se obtuvo el efecto de hipercolesterolemia. Teniendo como resultado el día basal el promedio de 79.07 mg/dL con una desviación estándar de 3.32, al 5to día 98.82 mg/dL y su desviación estándar de 5.75, al 10mo día 125.18 mg/dL con su desviación estándar de 10.03, al 15vo día observamos los resultados obtenidos a 146.75 mg/dL y la desviación estándar de 16.3 y al 20vo día se obtuvo como resultado un promedio de 172.75 mg/dL y con una desviación estándar de 13.19. (Anexo 4) Los valores de promedio y desviación estándar de los niveles séricos de colesterol total de ambos grupos se encuentran expresados en la **Tabla 3.2**.

Tabla 3.2. Efecto a través del tiempo de la administración en la dieta hipercolesterolémica sobre la concentración sérica de colesterol en los grupos correspondientes

Grupo de trabajo	N	Medida	Tiempo (días)				
			Basal (mg/dL)	5 (mg/dL)	10 (mg/dL)	15 (mg/dL)	20 (mg/dL)
Control	12	Promedio	70.02	72.65	74.3	73.81	75.3
		D.E.	3.58	3.4	2.33	4.96	3.95
Experimental	12	Promedio	79.7	98.82	125.18	146.75	172.75
		D.E.	3.32	5.75	10.03	16.3	13.19

Fuente: Elaboración propia

**Los resultados son expresados en mg/dL*

**D.E. Desviación estándar*

Haciendo una comparación del mismo procedimiento con otras fuentes de estudio, observamos que este aumento se debe a la administración de colesterol considerando el método seguido por Ruiz – Rosso et al.

También se comparó con un estudio realizado por Tiago Campos Rosini y Col. 2012 en el artículo “*Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade*” donde se obtuvo resultados similares, en este estudio se trabajó con diferentes dietas de inducción de

hipercolesterolemia y obesidad en ratas, el cual se demostró que la mejor dieta para incrementar el colesterol total en ratas es la administración de colesterol al 1 % obteniendo los resultados a las 8 semanas de empezada la experimentación.

En el método usado en nuestro trabajo de experimentación obtuvimos un resultado a los 20 días después de la administración diaria de colesterol, dicho estudio con la modificación en la forma de administración de la misma, que fue por vía oral en dosis de 62.5 mg/Kg suspendido en goma tragacanto al 2 % presentado y modificado por Jorge Arroyo et al 2007 en “Reducción del colesterol y aumento de la capacidad antioxidante por el consumo crónico de maíz morado (*Zea mays*) en ratas hipercolesterolémicas.

Para observar la diferencia en los promedios de los niveles de colesterol total en el grupo experimental como el grupo control se utiliza el diagrama de caja y bigote; encontrándose con un elevado incremento en el grupo experimental en comparación con las del grupo control observándose el diagrama en la **Figura 3.2.**

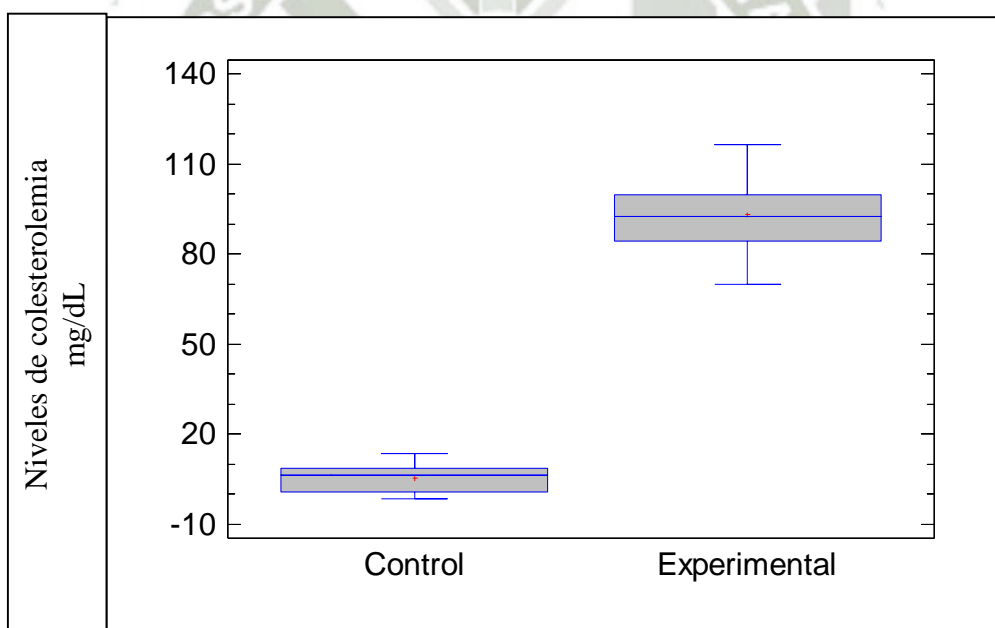


Figura 3.2. Diagrama de caja y bigotes para los promedios de los niveles de colesterolemia total en los grupos control y experimental.

Los niveles de colesterol sérico tomados desde el primer día de experimentación hasta el día 20, culminando la experimentación entre el grupo control y el grupo experimental, presentan una variación entre los resultados obtenidos pudiendo

observar que para la rata N° 4 del grupo control se obtuvo una variación de promedio de -1.5; para la rata N° 2 del grupo experimental se obtuvo una variación de 116.3, concluyendo que hay un incremento muy notorio para el grupo experimental a diferencia del grupo control que disminuyó su concentración con respecto al primer día de administración, también podemos decir que para la rata N° 11 del grupo control se obtiene una variación de 8.3 y para la rata N° 7 del grupo experimental una variación de 69.9 aquí podemos observar que hay un pequeño incremento de concentración para ambos grupos pero sin igualarse en los valores correspondientes entre ellos, dichos datos se expresan en la **Tabla 3.3**.

Tabla 3.3. Variación en los niveles de colesterolemia total en los grupos control y experimental.

N°	Grupo Control	Grupo Experimental
1	8.8	98.9
2	1.4	116.3
3	12	79.8
4	-1.5	81.7
5	7.7	111.8
6	0.4	93.7
7	13.4	69.9
8	0.9	91.1
9	-1	87.1
10	7.3	97.9
11	8.3	87.7
12	5.7	100.7

Fuente: Elaboración propia

**Los datos están expresados en mg/dL.*

Por ende podemos decir que efectivamente para el grupo experimental se obtuvo niveles séricos de colesterol muy elevados ya que se le administró colesterol por vía

orogástrica obteniéndose así la hipercolesterolemia. Similares resultados se obtuvieron en el estudio presentado por Jorge Arroyo y col. 2007, quien utilizó el método de administración de colesterol por vía orogástrica, ya que para el grupo experimental (control positivo) indujo hipercolesterolemia provocando un aumento de colesterol total. Estudios similares presentaron con la administración de colesterol en estudios efectuados con raíz *Chichorium intybus* sobre el perfil lipídico en ratas dislipidémicas. Con estos estudios concluimos que existen métodos alternativos para el incremento de colesterol sérico en animales de experimentación y que estos tienen el mismo resultado con el beneficio de acortarnos el tiempo de inducción.

Con los datos obtenidos se procedió a realizar la diferencia de los valores de colesterol sérico tanto en el grupo experimental como el grupo control; teniendo en cuenta que nuestro recuento de datos fue de 12 ratas para el grupo control obteniendo para los niveles de colesterolemia total que el promedio fue de 5.28 +/- 3.24, la desviación estándar es 5.10059, sesgo estandarizado de 0.129802 y por último la curtosis estandarizada es de -0.958322 observados en la **Tabla 3.4.**

Tabla 3.4. Análisis estadístico descriptivo para los niveles de colesterolemia total en los grupos control y experimental.

	Grupo Control	Grupo Experimental
Recuento	12	12
Promedio	5.28 +/- 3.24	93.05 +/- 8.39
Desviación Estándar	5.10059	13.2011
Mínimo	-1.5	69.9
Máximo	13.4	116.3
Rango	14.9	46.4
Sesgo Estandarizado	0.129802	0.22506
Curtosis Estandarizada	-0.958322	-0.0721635

Fuente: Elaboración propia

Así mismo tenemos resultados para los niveles de colesterolemia total, teniendo en cuenta que nuestro recuento de datos fue de 12 ratas para el grupo experimental, se observó que el promedio fue 93.05+/- 8.39, la desviación estándar es 13.2011, sesgo estandarizado de 0.22506 y para culminar la curtosis estandarizada es de -0.0721635.

Siendo el sesgo y la curtosis menores a 2, los cuales nos indican que nuestros resultados siguen una distribución normal.

Los resultados demuestran que hubo un aumento en los niveles de colesterol total en sangre al administrar a los animales de experimentación colesterol de forma diaria por vía oral, estos incrementos llevarían a la aparición de diversas patologías, caracterizadas por alteraciones en las concentraciones de los lípidos sanguíneos a un nivel que significa un riesgo para la salud demostrándose en los estudios expuestos por Lago F. en 2004.

Al realizar la prueba t-student respectiva, suponiendo varianzas iguales se obtuvo resultados expresados en la **Tabla 3.5.** un $t = -21.4831$ y un valor $p = 3.0813 \times 10^{-12}$ siendo este menor a 0.05, encontrando un valor p de 0.000 es decir es altamente significativo, con lo cual se rechazó la hipótesis nula y se aceptó la hipótesis alternativa de diferencia de los niveles de hipercolesterolemia entre los grupos control y experimental a un 95 % de confianza.

A la cuarta semana es decir al día 20 se alcanza valores máximos de colesterol total, estos resultados también se encuentran descritos en un estudio presentado por Lévano Salazar 2011 quien evaluó el “Efecto de la Inulina sobre el perfil lipídico en ratas dislipidémicas” el cual obtuvo un incremento del 34 % a diferencia de su grupo control.

Tabla 3.5. Prueba t-student para los niveles de colesterol total en los grupos control y experimental.

	Promedios	T	Valor-p
Grupo Control	5.28 +/- 3.24	-21.4831	3.0813x10 ⁻¹²
Grupo Experimental	93.05+/- 8.39		

Fuente: Elaboración propia

Relación de variables colesterolemia vs pesos

Utilizamos el diagrama de dispersión para los pesos del grupo control, este presenta una correlación de 0.0179 y un valor-p de 0.8923 lo que indica que los grupos significativo son homogéneos por lo tanto no existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de 95.0 % de confianza; demostrándonos así que no hubo una suba de peso en el grupo control con respecto a la dieta administrada solamente con alimento de engorde Tomasino en un proceso de 20 días demostrada en la **Figura 3.3.**

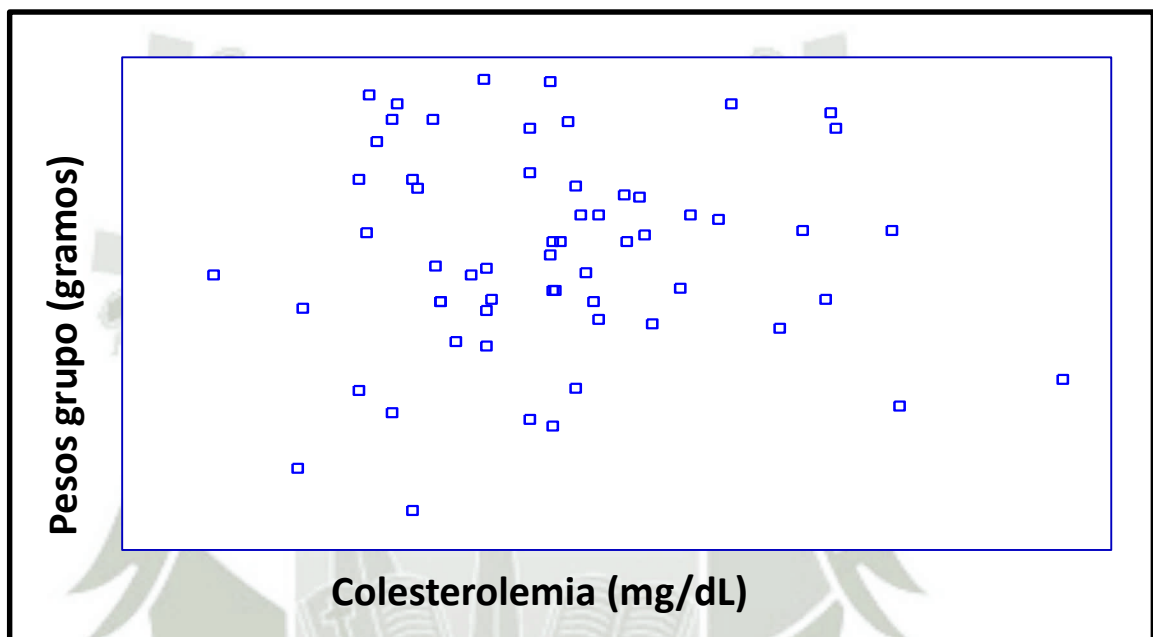


Figura 3.3. Diagrama de dispersión para pesos en el grupo control.

Correlación: 0.0179

Valor-p = 0.8923

El diagrama de dispersión para el grupo experimental, nos presenta una correlación de 0.8614 y un valor-p de 0.0000 este resultado nos indica que los grupos significativos no son homogéneos por lo tanto existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de 95.0 % de confianza, demostrándonos así que hubo una suba de peso muy notoria en el grupo experimental con respecto a la dieta administrada añadiéndole colesterol vía orogástrica al pasar los 20 días de experimentación como se observa en la **Figura 3.4.**

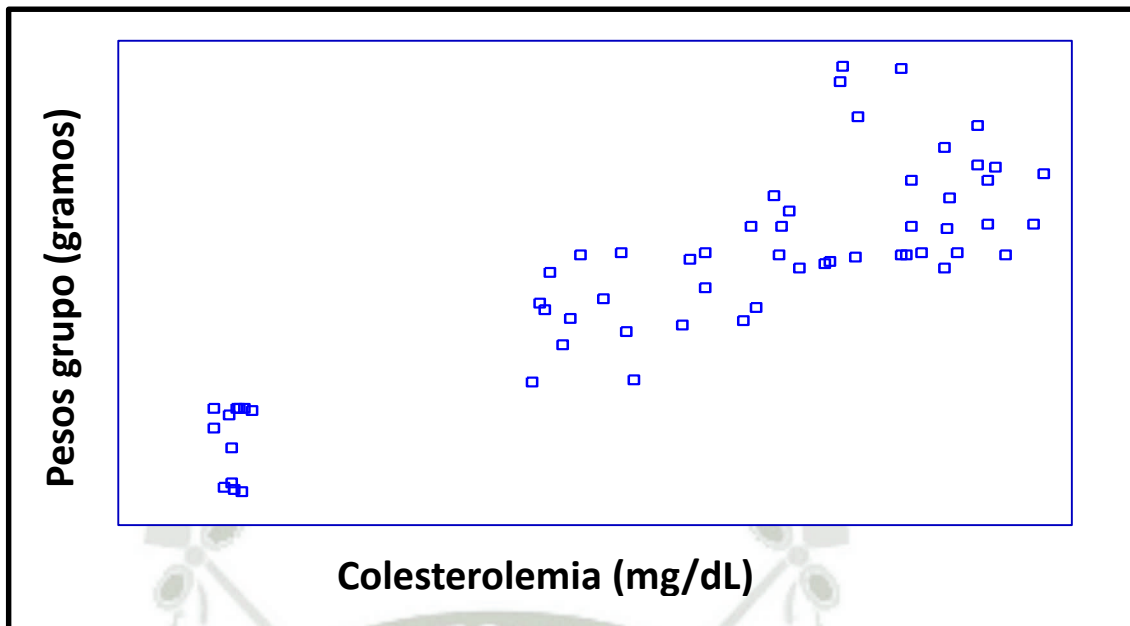


Figura 3.4. Diagrama de dispersión para pesos en el grupo experimental.

Correlación: 0.8614

Valor-p = 0.0000

Determinación del tiempo de pre incubación de coenzima Q₁₀

Nuestra unidad biológica de estudio son 5 anillos de aorta torácica de rata sana en las cuales observamos la respuesta vasodilatadora con respecto a la administración de acetilcolina en concentración de 0.1 μ M de acetilcolina utilizando para sus resultados un análisis estadístico descriptivo.

Los resultados para 10 minutos de incubación tuvo como promedio 15.4 +/- 4.56, una desviación estándar de 3.67355, sesgo estandarizado de -0.5434 y una curtosis estandarizada de -0.4696; al aumentar el tiempo de 20 minutos de incubación se obtuvo un promedio de 21.8 +/- 3.12 observando mejor eficacia de vasodilatación, una desviación estándar de 2.51595, sesgo estandarizado de 0.3090 y una curtosis estandarizada de -1.1878.

Culminando con los resultados obtenidos en 30 minutos los cuales demuestran un promedio de 22.18 +/- 3.25 sin valor significativo con el anterior, una desviación estándar de 2.61572, sesgo estandarizado de 1.1022 y una curtosis estandarizada de

0.9668 los datos presentan un valor significativo a nivel del tiempo observados en la **Tabla 3.6.**

Tabla 3.6. Análisis estadístico descriptivo para la respuesta vasodilatadora a la concentración de 0.1 μ M de acetilcolina

	10 minutos	20 minutos	30 minutos
Recuento	5	5	5
Promedio	15.4 +/- 4.56	21.8 +/- 3.12	22.18 +/- 3.25
Desviación Estándar	3.67355	2.51595	2.61572
Coefficiente de Variación	23.85 %	11.54 %	11.79 %
Mínimo	10.20	19.40	19.40
Máximo	19.10	24.90	26.40
Rango	8.90	5.50	7.00
Sesgo Estandarizado	-0.5434	0.3090	1.1022
Curtosis Estandarizada	-0.4696	-1.1878	0.9668

Fuente: Elaboración propia

Para observar la respuesta vasodilatadora con una concentración de 0.1 μ M de acetilcolina procede utilizar un análisis de varianza obteniendo como resultado para la razón-F 8.16 y valor-p obteniendo la cifra de 0.0058 es decir que son significativos, con lo cual se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa lo que indica que los grupos no son homogéneos por lo tanto existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de 95.0 % de confianza.

Nuestra unidad biológica de estudio son 5 anillos de aorta torácica de rata sana en las cuales observamos la respuesta vasodilatadora con respecto a la administración de acetilcolina en concentración de 1.0 μ M de acetilcolina utilizando para sus resultados un análisis estadístico descriptivo siendo los resultados presentan un valor significativo a nivel de tiempo, dichos resultados son observados en la **Tabla 3.7.**

Tabla 3.7. Análisis de varianza para la respuesta vasodilatadora a la concentración de 0.1 μ M de acetilcolina

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Entre grupos	145.121	2	72.5607	8.16	0.0058
Intra grupos	106.668	12	8.889		
Total (Corr.)	251.789	14			

Fuente: Elaboración propia

Los resultados para 10 minutos de incubación tuvo como promedio 21.5 +/- 2.9, una desviación estándar de 2.33773, sesgo estandarizado de -0.11111 y una curtosis estandarizada de 0.152161; al aumentar el tiempo de 20 minutos de incubación se obtuvo un promedio de 33.44 +/- 3.39 observando mejor eficacia de vasodilatación, una desviación estándar de 2.72635, sesgo estandarizado de 0.022145 y una curtosis estandarizada de -0.818968, dichos datos obtenidos se expresan en la **Tabla 3.8**.

Tabla 3.8. Análisis estadístico descriptivo para la respuesta vasodilatadora a la concentración de 1.0 μ M de acetilcolina

	10 minutos	20 minutos	30 minutos
Recuento	5	5	5
Promedio	21.5 +/- 2.9	33.44 +/- 3.39	32.92 +/- 3.61
Desviación Estándar	2.33773	2.72635	2.90637
Coefficiente de Variación	10.87 %	8.15 %	8.83 %
Mínimo	18.3	30	30.3
Máximo	24.6	36.6	37.6
Rango	6.3	6.6	7.3
Sesgo Estandarizado	-0.11111	0.022145	1.14027
Curtosis Estandarizada	0.152161	-0.818968	0.755474

Fuente: Elaboración propia

Culminando con los resultados obtenidos en 30 minutos los cuales demuestran un promedio de 32.92 +/- 3.61 sin valor significativo con el anterior, una desviación estándar de 2.90637, sesgo estandarizado de 1.14027 y una curtosis estandarizada de 0.755474.

Para observar la respuesta vasodilatadora con una concentración de 1.0 μM de acetilcolina procede utilizar un análisis de varianza obteniendo como resultado para la razón-F 32.00 y valor-p obteniendo la cifra de 0.0000 es decir que son significativos, con lo cual se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa lo que indica que los grupos no son homogéneos por lo tanto existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de 95.0 % de confianza, dichos resultados son observados en la **Tabla 3.9**.

Tabla 3.9. Análisis de varianza para la respuesta vasodilatadora a la concentración de 1.0 μM de acetilcolina

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Entre grupos	455.417	2	227.709	32.00	0.0000
Intra grupos	85.38	12	7.115		
Total (Corr.)	540.797	14			

Fuente: Elaboración propia

Nuestra unidad biológica de estudio son 5 anillos de aorta torácica de rata sana en las cuales observamos la respuesta vasodilatadora con respecto a la administración de acetilcolina en concentración de 10.0 μM de acetilcolina utilizando para sus resultados un análisis estadístico descriptivo.

Los resultados para 10 minutos de incubación tuvo como promedio 47.2 +/- 5.59, una desviación estándar de 4.5050, sesgo estandarizado de -0.8179 y una curtosis estandarizada de 0.0002; al aumentar el tiempo de 20 minutos de incubación se obtuvo un promedio de 58.92 +/- 6.95 observando mejor eficacia de vasodilatación, una desviación estándar de 5.5980, sesgo estandarizado de 0.5586 y una curtosis estandarizada de -1.0286.

Culminando con los resultados obtenidos en 30 minutos los cuales demuestran un promedio de 60.2 +/- 2.19 sin valor significativo con el anterior, una desviación estándar de 1.7635, sesgo estandarizado de 0.1373 y una curtosis estandarizada de -0.9705 los datos presentan un valor significativo a nivel del tiempo observados en la **Tabla 3.10.**

Tabla 3.10. Análisis estadístico descriptivo para la respuesta vasodilatadora a la concentración de 10 μ M de acetilcolina

	10 minutos	20 minutos	30 minutos
Recuento	5	5	5
Promedio	47.2 +/- 5.59	58.92 +/- 6.95	60.2 +/- 2.19
Desviación Estándar	4.5050	5.5980	1.7635
Coefficiente de Variación	9.54 %	9.50 %	2.93 %
Mínimo	40.40	53.40	58.10
Máximo	51.20	66.30	62.30
Rango	10.80	12.90	4.20
Sesgo Estandarizado	-0.8179	0.5586	0.1373
Curtosis Estandarizada	0.0002	-1.0286	-0.9705

Fuente: Elaboración propia

Para observar la respuesta vasodilatadora con una concentración de 10 μ M de acetilcolina procede utilizar un análisis de varianza obteniendo como resultado para la razón-F 14.07 y valor-p obteniendo la cifra de 0.0007 es decir que son significativos, con lo cual se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa lo que indica que los grupos no son homogéneos por lo tanto existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de 95.0 % de confianza, dichos resultados son observados en la **Tabla 3.11.**

Tabla 3.11. Análisis de varianza para la respuesta vasodilatadora a la concentración de 10 μ M de acetilcolina

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Entre grupos	513.328	2	256.664	14.07	0.0007
Intra grupos	218.968	12	18.2473		
Total (Corr.)	732.296	14			

Fuente: Elaboración propia

Se deja reposar la aorta torácica con la coenzima Q₁₀, como vemos en otros estudios realizados como los estudios descritos por Evora y col. descrito en 1996, una vez incubada y reposada la aorta con coenzima Q₁₀ hacemos la comparación de tres diferentes tiempos como son a 10, 20 y 30 minutos dando como resultado que a diferentes concentraciones los resultados de 20 y 30 minutos presentan cercanía de resultados y diferencia con 10 minutos como se obtiene en la **Tabla 3.12**.

Tabla 3.12. Comparaciones múltiples para la respuesta vasodilatadora a diferentes tiempos y concentraciones de acetilcolina según método de LSD fisher

Grupos	0.1 μM	1.0 μM	10 μM
10 minutos	15.4 +/- 4.56 ^a	21.5 +/- 2.9 ^a	47.2 +/- 5.59 ^a
20 minutos	21.8 +/- 3.12 ^b	33.44 +/- 3.39 ^b	58.92 +/- 6.95 ^b
30 minutos	22.18 +/- 3.25 ^b	32.92 +/- 3.61 ^b	60.2 +/- 2.19 ^b

Fuente: Elaboración propia

Comprobamos las diferencias de estos resultados por medio de las comparaciones múltiples con el método de LSD Fisher, representando a los grupos homogéneos con la misma letra, observamos que la vasodilatación de 10 minutos a concentración de 0.1 μ M de acetilcolina es de 15.4, concentración de 1.0 μ M de acetilcolina es de 21.5 y a concentración de 1.0 μ M de acetilcolina es de 47.2 siendo representada por la letra “a”, así mismo observamos que la vasodilatación de 20 minutos a concentración de 0.1 μ M de acetilcolina es de 21.8, concentración de 1.0 μ M de acetilcolina es de 33.44

y a concentración de 1.0 μM de acetilcolina es de 58.92 siendo representada por la letra “b” y la vasodilatación de 30 minutos a concentración de 0.1 μM de acetilcolina es de 22.18, concentración de 1.0 μM de acetilcolina es de 32.92 y a concentración de 1.0 μM de acetilcolina es de 60.2 siendo representada también por la letra “b”; esto quiere decir que los grupos homogéneos son los expresados como grupo “b” siendo comprendidos por los grupos de vasodilatación de 20 y 30 minutos a diferentes concentraciones de acetilcolina.

Por medio de las comparaciones múltiples de la actividad vasodilatadora en anillos aórticos de ratas comprobamos las diferencias que existen entre las ratas de experimentación inducidas con hipercolesterolemia y las ratas que representan el grupo control, observamos que el promedio en hipercolesterolemia es un valor de 35.2514 siendo representada por el grupo “a” y en normocolesterolemias un valor de 68.3903 siendo representada por el grupo “b”, expresando así a grupos heterogéneos representadas por diferentes letras expresadas en la **Tabla 3.13**.

Tabla 3.13. Comparaciones múltiples de la actividad vasodilatadora en anillos aórticos de ratas según la colesterolemia

<i>Colesterolemia</i>	<i>Promedio</i>	<i>Grupos</i>
Hipercolesterolemia	35.2514	a
Normocolesterolemia	68.3903	b

Fuente: Elaboración propia

Diagrama de interacciones

Para observar la interacción de los resultados obtenidos del efecto vasodilatador en las tres dosis de concentración siendo 0.1 μM , 1.0 μM y 10.0 μM de acetilcolina con respecto a la respuesta en anillos de ratas expuestas a hipercolesterolemia teniendo una comparación con las ratas de grupo normal, ambos grupos en presencia de coenzima Q₁₀ representado en la **Figura 3.5**.

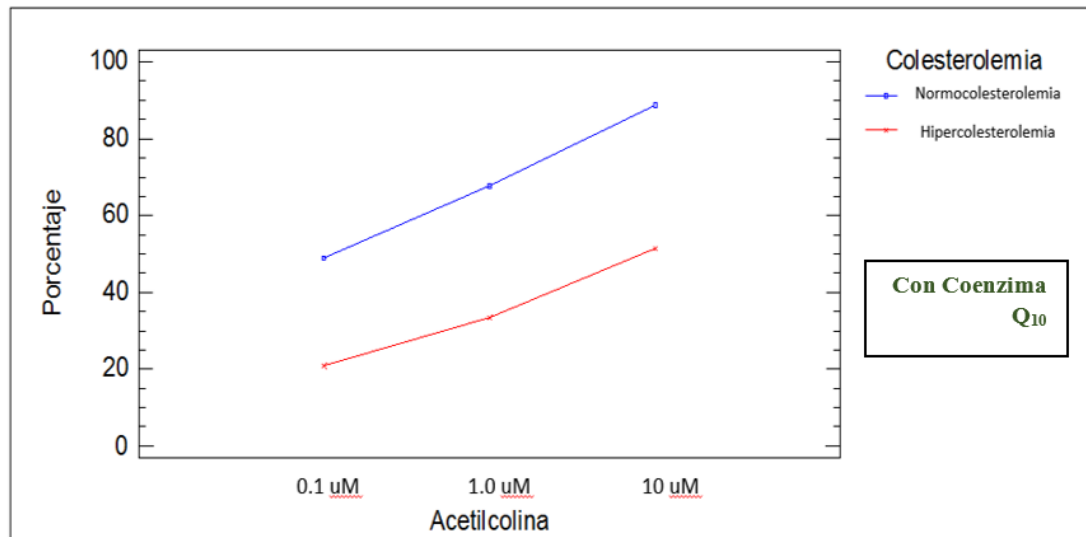


Figura 3.5. Diagrama de interacciones para acetilcolina y colesterolemia en anillos aórticos de ratas

El grupo control o normocolesterolémicos el cual está comprendido por 12 ratas sanas, en la concentración de 0.1 μM de acetilcolina presentan un porcentaje de vasodilatación de 50 % incrementándose con la concentración de 1.0 μM de acetilcolina demostrando un porcentaje de vasodilatación de 68 % llegando a un porcentaje máximo de vasodilatación de 89 % con una concentración de 10.0 μM de acetilcolina

El grupo hipercolesterolémico está comprendido a su vez por 12 ratas alimentadas con colesterol, presenta en la concentración de 0.1 μM de acetilcolina un porcentaje de vasodilatación de 20 % incrementándose con la concentración de 1.0 μM de acetilcolina demostrando un porcentaje de vasodilatación de 30 % llegando a un porcentaje máximo de vasodilatación de 48 % con una concentración de 10.0 μM de acetilcolina estos resultados se obtienen con una disminución significativa con respecto al grupo control por encontrarse el anillo de la aorta torácica de dicha rata dañada por la enfermedad

En la relación que hay entre las aortas torácicas normocolesterolémicas e hipercolesterolémicas tanto en ausencia como presencia de coenzima Q_{10} a dosis de 10.0 μM de acetilcolina se concluye que en el grupo experimental la aorta torácica hipercolesterolémica sin coenzima Q_{10} presenta 30 % de vasodilatación observándose

el notorio incremento cuando la aorta torácica está en presencia de coenzima Q₁₀ presentando 40 % de vasodilatación este diagrama de interacciones es expresada en la **Figura 3.6.**

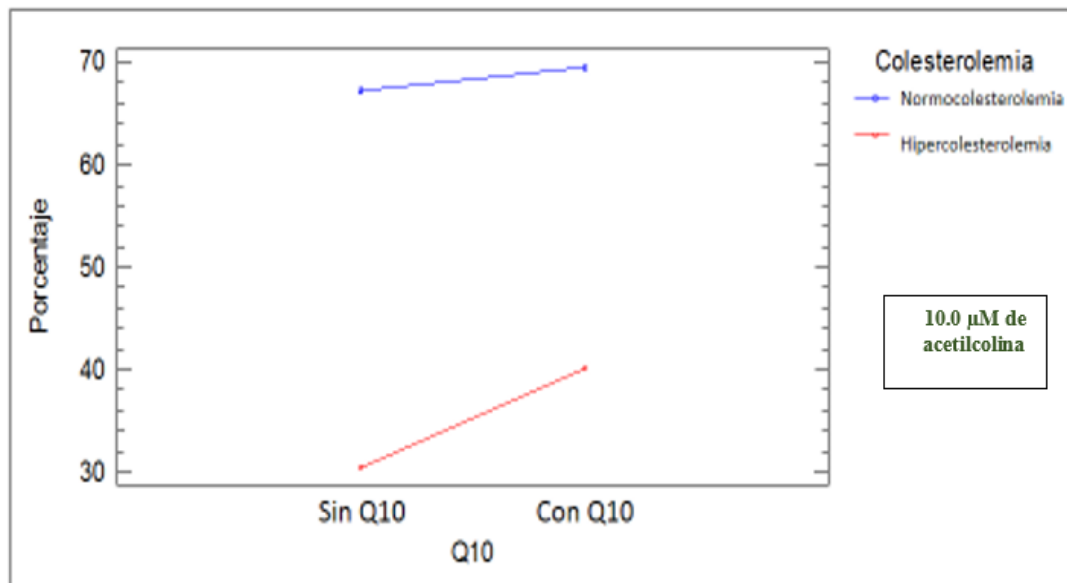


Figura 3.6. Diagrama de interacciones para acetilcolina y colesterolemia en anillos aórticos de ratas

En el grupo control la muestra en ausencia de coenzima Q₁₀ presenta 66 % de vasodilatación con un ligero incremento cuando la aorta torácica se encuentra con coenzima Q₁₀ presentando 70 % de vasodilatación. Además tanto para el grupo control y experimental se observa una tendencia a incrementar el porcentaje de vasodilatación con la presencia de coenzima Q₁₀.

Por medio de las comparaciones múltiples de la actividad vasodilatadora en anillos aórticos de ratas según la administración de coenzima Q₁₀ comprobamos las diferencias que existen entre las ratas de experimentación inducidas con hipercolesterolemia en presencia de coenzima Q₁₀ obteniendo un promedio de 48.8361 representado por el grupo “a” y en ausencia de coenzima un promedio de 54.8056 representada por el grupo “b” expresando así a grupos heterogéneos representadas por diferentes letras.

Estas comparaciones nos permiten observar el efecto vasodilatador de la coenzima Q₁₀ teniendo efecto en ambos grupos tanto en el grupo normal como en el grupo experimental estos resultados son obtenidos en la **Tabla 3.14**.

Tabla 3.14. Comparaciones múltiples de la actividad vasodilatadora en anillos aórticos de ratas según la administración de coenzima Q₁₀

<i>Coenzima Q₁₀</i>	<i>Promedio</i>	<i>Grupos</i>
Sin coenzima Q ₁₀	48.8361	a
Con coenzima Q ₁₀	54.8056	b

Fuente: Elaboración propia

En las comparaciones múltiples de la actividad vasodilatadora en anillos aórticos de ratas según la administración de acetilcolina comprobamos las diferencias que existen entre las ratas de experimentación inducidas con hipercolesterolemia a tres dosis crecientes de acetilcolina, teniendo como promedio que a 0.1 μM de acetilcolina es de 34.9042 representada por la letra “a”, a 1.0 μM de acetilcolina fue de 50.5333 representada por la letra “b” y a dosis de 10.0 μM de acetilcolina tuvo un promedio de 70.0250 representada por “c”. La tabla nos muestra que no existe una relación en las diferencias de dosis de acetilcolina. Establecida en la **Tabla 3.15**.

Tabla 3.15. Comparaciones múltiples de la actividad vasodilatadora en anillos aórticos de ratas según la administración de acetilcolina

<i>Acetilcolina</i>	<i>Promedio</i>	<i>Grupos</i>
0.1 μM	34.9042	a
1.0 μM	50.5333	b
10.0 μM	70.0250	c

Fuente: Elaboración propia

Se observa la relación entre las diferentes dosis crecientes de acetilcolina de 0.1 μM, 1.0 μM y 10.0 μM se obtiene un porcentaje de vasodilatación creciente expuestas a

diferentes temperaturas como 36 °C, 37 °C, 38 °C y 39 °C. Por tanto puedo concluir que a mayor temperatura mayor vasodilatación observada en la **Figura 3.7**.

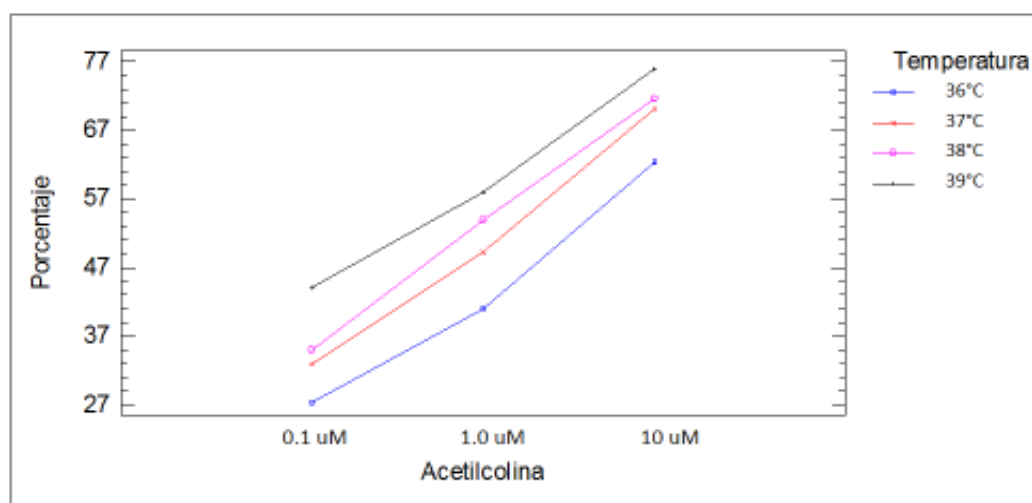


Figura 3.7. Diagrama de interacciones entre las dosis crecientes de acetilcolina y el porcentaje de vasodilatación a diferentes temperaturas en el grupo control.

Comprobamos las diferencias que existen entre las ratas de experimentación inducidas con hipercolesterolemia y las ratas que representan el grupo experimental, podemos concluir que a mayor temperatura se obtiene mayor promedio de porcentaje de vasodilatación expresado en la **Tabla 3.16**.

Tabla 3.16. Comparaciones múltiples de la actividad vasodilatadora en anillos aórticos de ratas según la temperatura

<i>Temperatura</i>	<i>Media MC</i>	<i>Grupos</i>
36 °C	43.5778	a
37 °C	50.8000	b
38 °C	53.5167	c
39 °C	59.3889	d

Fuente: Elaboración propia

Representando los valores promedio a diversas temperaturas de 36 °C, 37 °C, 38 °C y 39 °C por tanto el promedio de 43.5778 del “grupo a” con una temperatura de 36 °C comparando con la temperatura de 39 °C se obtiene como promedio de 59.3889 del “grupo d”.

Se observa la comparación que existe entre el grupo control y experimental expuestas a diferentes temperaturas de 36 °C, 37 °C, 38 °C y 39 °C obteniendo así un porcentaje máximo de vasodilatación expresado en la **Figura 3.8**.

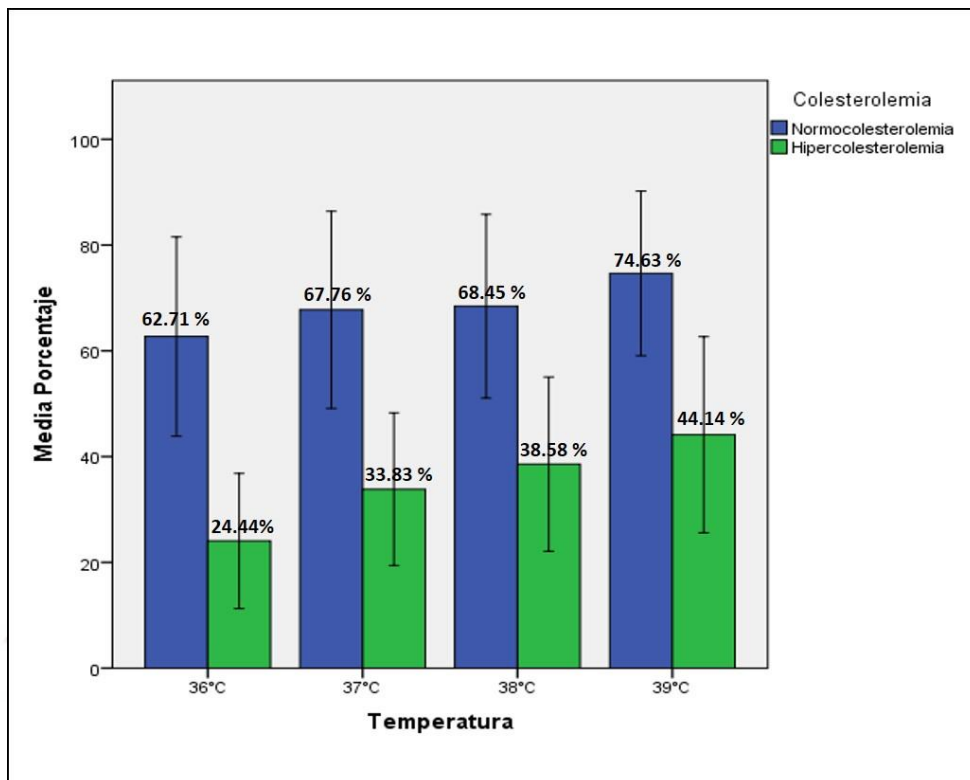


Figura 3.8. Porcentaje de vasodilatación para ratas con normocolesterolemia e hipercolesterolemia a diferentes temperaturas.

Observamos la interacción entre los factores de colesterolemia e incremento de temperatura comparando ambas graficas con la incubación de coenzima Q₁₀.

Concluimos que el porcentaje de vasodilatación para el grupo normocolesterolémico fue mucho mayor que el grupo de aortas inducidas con hipercolesterolemia; en cada grupo se diferencia que la mayor vasodilatación presentada fue a 39 °C y con la presencia de coenzima Q₁₀ en ambos grupos, la vasodilatación depende de cuan

afectado se encuentra el endotelio con la enfermedad adjuntándole por eso la incubación del antioxidante. Dicha diferencia se observa en la **Figura 3.9**.

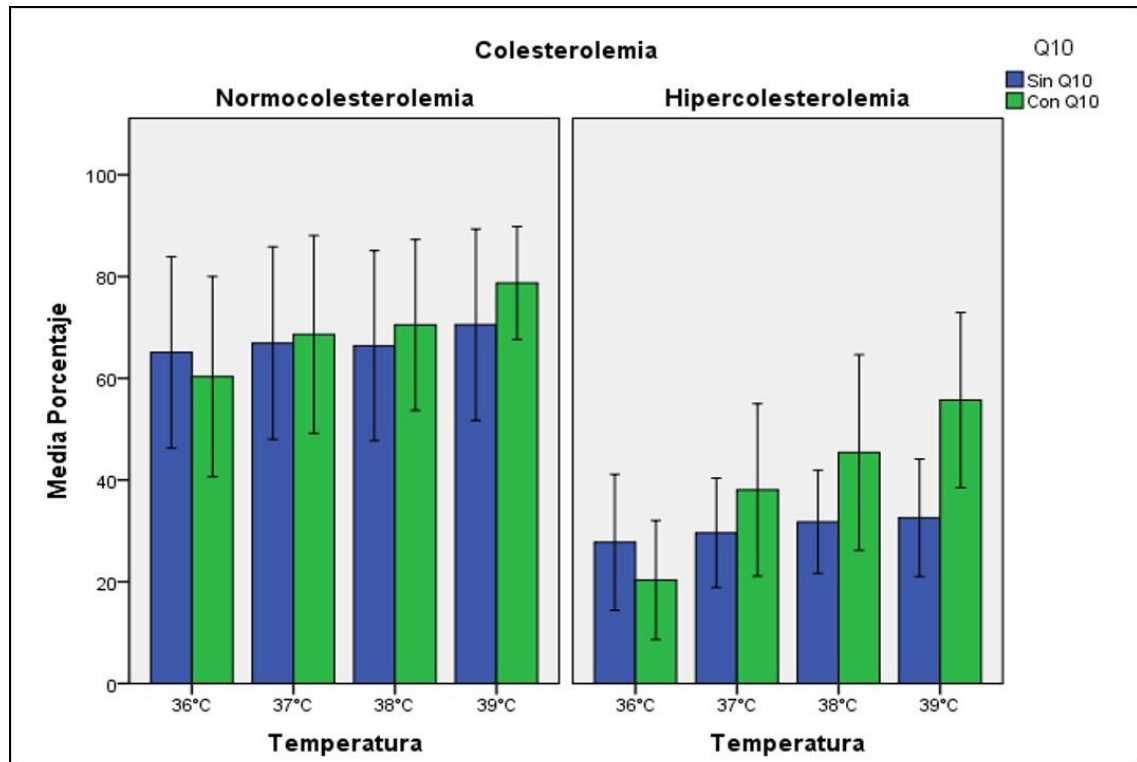


Figura 3.9. Porcentaje de vasodilatación para ratas según la Colesterolemia inducida y coenzima Q₁₀ a diferentes temperaturas.

Además podemos observar que para el grupo experimental hipercolesterolémico tiene la máxima vasodilatación a mayor temperatura a diferencia del grupo control normocolesterolémicos se obtienen mejores resultados de porcentaje de vasodilatación.

Para la evaluación de la actividad vasodilatadora en anillos aórticos de ratas empleamos un análisis de varianza observando a las cuatro variables a estudiar individualmente tales como colesterolemia, coenzima Q₁₀, acetilcolina y temperatura; con respecto a la colesterolemia tenemos como valor-P un resultado de 0.0000 el cual se interpreta de que entre los grupos de experimentación y control se encuentra un resultado altamente significativo; con la variable coenzima Q₁₀ tenemos como valor-P un resultado de 0.0000 el cual se interpreta de que entre los grupos de experimentación

y control se encuentra un resultado altamente significativo, todos los resultados expresados son observados en la **Tabla 3.17**.

Tabla 3.17. Análisis de varianza para evaluación de la actividad vasodilatadora en anillos aórticos de ratas

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrado</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-p</i>
Colesterolemia	39534.7	1	39534.7	2518.67	0.0000
Q ₁₀	1282.83	1	1282.83	81.73	0.0000
Acetilcolina	29722.7	2	14861.4	946.78	0.0000
Temperatura	4649.09	3	1549.7	98.73	0.0000
Colesterolemia*Q ₁₀	484.0	1	484.0	30.83	0.0000
Colesterolemia*Acetilcolina	542.937	2	271.469	17.29	0.0000
Colesterolemia*Temperatura	401.897	3	133.966	8.53	0.0000
Q ₁₀ *Acetilcolina	133.171	2	66.5853	4.24	0.0170
Q ₁₀ *Temperatura	2152.27	3	717.424	45.71	0.0000
Acetilcolina*Temperatura	179.841	6	29.9735	1.91	0.0863
Colesterolemia*Q ₁₀ *Acetilcolina	358.62	2	179.31	11.42	0.0000
Colesterolemia*Q ₁₀ *Temperatura	330.704	3	110.235	7.02	0.0002
Q ₁₀ *Acetilcolina*Temperatura	374.279	6	62.3798	3.97	0.0013
Colesterolemia* Q ₁₀ *Acetilcolina*°T	500.857	6	83.4762	5.32	0.0001
Residuo	1601.06	102	15.6967		
Total (corregido)	82249.0	143			

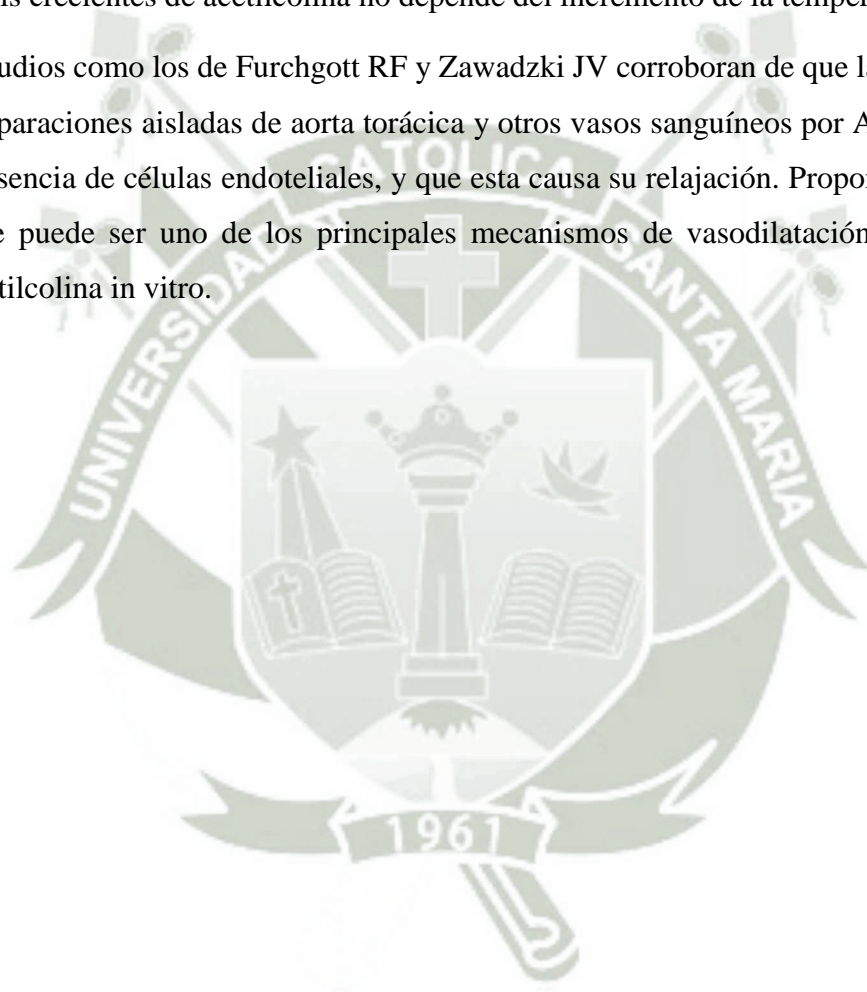
Fuente: Elaboración propia

La acetilcolina presenta como valor-p un resultado de 0.0000 el cual se interpreta de que entre los grupos de experimentación y control se encuentra un resultado altamente

significativo; y las diferentes temperaturas se obtuvo como valor-p un resultado de 0.0000 el cual se interpreta de que entre los grupos de experimentación y control se encuentra un resultado altamente significativo.

Estas variables se relacionaran entre sí con la finalidad de obtener resultados positivos con respecto a nuestro tema de experimentación, observamos también la interrelación obtenida entre acetilcolina y temperatura presentando como valor-p un resultado de 0.0863 siendo esta mayor a 0.05 por lo tanto no existe una diferencia significativa lo que quiere decir de que la vasodilatación obtenida en las aortas torácicas expuestas a dosis crecientes de acetilcolina no depende del incremento de la temperatura.

Estudios como los de Furchgott RF y Zawadzki JV corroboran de que la relajación de preparaciones aisladas de aorta torácica y otros vasos sanguíneos por Ach requiere la presencia de células endoteliales, y que esta causa su relajación. Proponiendo así que este puede ser uno de los principales mecanismos de vasodilatación inducida por acetilcolina in vitro.



CONCLUSIONES

PRIMERA

Se desarrolló hipercolesterolemia en nuestros animales de experimentación mediante la administración de colesterol orogástricamente durante 20 días alcanzándose niveles altos de colesterol; concluyendo que la dieta administrada a las ratas con colesterol es idónea para la experimentación.

SEGUNDA

Se determinó el tiempo de incubación de los anillos aórticos en presencia de coenzima Q₁₀, de tal modo se logró la respuesta vasodilatadora máxima, se ensayó con tres tiempos de 10, 20 y 30 minutos, alcanzándose respuestas máximas a los 20 y 30 minutos y al no presentarse diferencias significativas entre los valores de estos dos tiempos para el estudio final se trabajó con un periodo de 20 minutos.

TERCERA

Se determinó el patrón vasodilatador al 100 % de la relajación fisiológica de acetilcolina, además se determinó el grado de relajación normal lo que fue medido por las oscilaciones del polígrafo Grass.

CUARTA

Se pudo cuantificar la respuesta vasodilatadora a tres dosis crecientes sobre anillos aórticos torácicos aislados extraídos de ratas hipercolesterolémicas incubados durante 20 minutos en presencia de coenzima Q₁₀, cuyos resultados fueron superiores a los anillos de animales con colesterol elevado pero que no fueron incubados con coenzima Q₁₀. Demostrándose así la diferencia que existe entre los grupos previamente incubados con coenzima Q₁₀ siendo estos dependientes de la temperatura establecida.

QUINTA

Se comparó el efecto de la temperatura sobre la actividad vasodilatadora de la coenzima Q_{10} en anillos de aorta torácica procedentes de animales hipercolesterolémicos frente a la muestra de animales normocholesterolémicos. Se encontró la diferencia entre estos, comparando porcentajes de vasodilatación de los distintos grupos a las distintas concentraciones y temperaturas.

Por lo tanto concluimos que como grupo con mayor eficacia vasodilatadora son los anillos normocholesterolémicos incubados con coenzima Q_{10} , seguidos de los normocholesterolémicos sin coenzima Q_{10} , en tercer lugar a los hipercolesterolémicos con coenzima Q_{10} y finalmente los hipercolesterolémicos sin coenzima Q_{10} .



SUGERENCIAS

PRIMERA

Realizar un estudio a fin de determinar la seguridad de la coenzima Q₁₀ como tratamiento complementario presente en la dieta humana.

SEGUNDA

En base a este trabajo se podría realizar otras técnicas de estudios para determinar la termodependencia de la coenzima Q₁₀ en seres vivos sin producir peligro en ellos.

TERCER

Difundir a la población en general y en especial a las personas hipercolesterolémicas sobre los beneficios y propiedades que presenta la coenzima Q₁₀ adicionándole a este el efecto de temperatura con diferentes formas de ejercicios

BIBLIOGRAFÍA

1. Venereo Gutiérrez, Justo R. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana Médica Militar*. 2002; 31(2): 126-133 p. Habana del Este, Ciudad de la Habana - Cuba.
2. Al-Attar, Atef M. Efectos hipolipidémicos de la coenzima Q₁₀ experimentalmente inducido: Modelo hipercolesterolémico en ratas femeninas. *Revista Americana de Farmacología y Toxicología*. 2010; 5(1): 14-23 p. Saudí – Arabia.
3. Gómez, Luis Alberto. Las enfermedades cardiovasculares: Un problema de salud pública y un reto global. *Revista Scielo Biomédica Grupo de Fisiología Molecular*. Instituto Nacional de Salud. 2011; 31(4): 51-60 p. Bogotá – Colombia.
4. Adonis L, et al. El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Revista Cubana Investigación Biomédica*. 2002; 21:178-85 p. La Habana – Cuba.
5. Langsjoen, Peter H. La Coenzima Q₁₀ el fabricante de energía: Plataforma para la fibromialgia. 2010. Madrid – España.
6. Littarru GP., Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q₁₀: An update. *Elsevier Nutrition*. 2010; 26: 250-254 p. Italy
7. Powers, Scott K. *Revista Sports Science Exchange* 85. Ejercicio, antioxidantes y protección cardiaca, 2002; 15(2). Gainesville- Florida.
8. García Verazaluze, Juan José. Efecto del phlebodium decumanum: Coenzima Q₁₀ y un programa de acondicionamiento físico en el rendimiento deportivo del voleibol, 4ta Edición. Editorial de la Universidad de Granada, 2014. Granada – España.
9. Avello, Marcia, Suwalsky, Mario. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Revista Atenéa*. 2006; 2(494): 161-172 p. Concepción- Chile.
10. Moreno A, Lorenzo P., Leza J. C., Lizasoain I. y Moro M. A. *Farmacología básica y clínica*. 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana. 2005: 340 p. España.
11. Morrill, Richard. Q₁₀ Facts. Universidad del Estado de Lake-Sumter. 2015. Florida - U.S.A.
12. Stevens Neil., Coenzima Q₁₀. Editorial Sirio. 1998; 139: 11 - 12 p. Barcelona - España.

13. Gurkan, A.S., Bozdog O. Coenzyme Q₁₀: Introducción - Nombres comunes de la CoQ₁₀. J. Fac. Pharm, 2005; 34(2): 129 -154 p. Ankara – Turkiye
14. Marasco S., Salvatore P., y col. Empleo clínico de la coenzima Q₁₀: Mecanismo de acción de la coenzima Q₁₀. Revista Antioxidantes y calidad de vida. 2001. Australia.
15. Weber C, Jakobsen TS y col. Effect of dietary coenzyme Q₁₀ as an antioxidant in human plasma. Mol Aspect Med.1994; (15):97-102 p. Florida.
16. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. Biochim Biophys Acta. 1995; 1271: 195-204 p.
17. Tomono Y, Hasegawa J, Seki T y col. Pharmacokinetic study of deuterium-labelled coenzyme Q₁₀ in humans. Int J Pharmacol Therap Toxicol. 1986; (24): 536-541 p.
18. Yokoyama H, Lingle DM, Crestanello JA, y col.: Coenzyme Q₁₀ protects coronary endothelial function from ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect. 1996; (120):189-196 p. Surgery
19. Greenberg, S., Frishman, W.H. Coenzyme Q₁₀: a new drug for cardiovascular disease. *J. Clin. Pharmacol.*, 1990; 30(7), 596-608 p.
20. Baggio, E., Gandini, R., Plancher, A.C., Passeri, M. Curmosino, G. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in heart failure. *Molec. Aspects. Med.*, 1994;(15), 287-294 p.
21. Pepping, J. "Coenzyme Q10." *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 1999 (56), 519-521 p.
22. Patthamakanokporn, O., Puwastien, P., Nitithamyong, A., Sirichakwal. P. Changes of antioxidant activity and total phenolic compounds during storage of selected fruits. *J Food Composition Analysis*. 2008; 21, 241-8.
23. Pastene, E. Estado actual de la búsqueda de plantas con actividad antioxidante. *Boletín Latinoam Caribe Plantas Med Aromáticas*. 2009; 8(6): 449- 455 p.
24. Llancari, A., Matos, A. Valoración de los nutrientes y antioxidantes en la salud humana e industria alimentaria.: Universidad Peruana Unión. I Congreso Nacional de Investigación., noviembre; 2011. Perú – Lima.
25. Pineda, D.; Salucci, M.; Lázaro, R.; Maiani, G.; Ferro, A. Capacidad antioxidante y potencial de sinergismo entre los principales constituyentes antioxidantes de algunos alimentos. *Revista Cubana Alimentaria Nutricional*. 1999; 13(2):104-111 p. Cuba.

26. Zamora S, Juan Diego. Antioxidantes: Micronutrientes en lucha por la salud. Revista chilena de nutrición. 2007; 34(1): 9-19 p. Santiago – Chile.
27. Krummel, D. Nutrición en las enfermedades cardiovasculares. Nutrición y Dietoterapia de Krause. 10ma Edición. Editorial Mahan, L.; Escott-Stump, S., editores. 2001, 607-647. México D.F – México.
28. Tortora, Gerard J., Reynolds Grabowski, Sandra. Principios de Anatomía y Fisiología. 9na Edición. Editorial Oxford. 2003. México.
29. Latarjet Michael y col. Anatomía Humana: Aorta cap. 84. 4ta Edición. Editorial Panamericana Buenos Aires. 2005; Tomo 1. Buenos Aires - Argentina.
30. Thomas M, Devlin. Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas: Transporte de electrones mitocondriales, Ubiquinona. 4ta Edición. Editorial Reverte S. A., 2008: 564 p.
31. Lawrence Tierney, Stephen, McPhee, Maxine P. Diagnóstico clínico y tratamiento. 4ta Edición. Editorial El Manual Moderno. 2006: 7 p. México.
32. Agueso A. Suplemento Los Lípidos: Fisiología, Patología y Dianas Terapéuticas: Lípidos, colesterol y lipoproteínas. Revista Galicia Clínica I Sociedad Galega de Medicina Interna. 2011; 72(1): 7-17 p. Coruña.
33. Brown, M. S., Golstein J.L. A receptor mediated path way to colesterol homeostasis. Editorial Shafrain. 1997. USA.
34. Pocovi M., Gómez C. El colesterol: una molécula entre la vida y la muerte. Real academia de ciencias exactas, físicas, químicas y naturales de Zaragiza. 2004. España.
35. Baynes, John W. - Dominiczak, Marek H. Bioquímica Medica: Biosíntesis del Colesterol y esteroides. 2da Edición. Editorial Elsevier S.A., 2006: 213-227 p. España.
36. Mahan L.K., Escott S., Raymond L., “Krause Dietoterapia” 13ª Edición. Editorial Elsevier S.A. 2012: 3: 45 p. España.
37. Maldonado Saavedra, Octavio, Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 2012; 43(2): 52-55 p. Distrito Federal – México.
38. Bloch K. CIENCIA: La síntesis biológica del colesterol. 1995; 150:19-28 p. Washington D. C.

39. Sterl Werner, Müller. Bioquímica: Fundamentos para medicina y ciencias de la vida. 2da Edición. Editorial Reverte. 2008; (5): 562 p. Madrid - España.
40. Bares, Diego. Atlantic International University de México. Producción y regulación de la síntesis de colesterol. 2008; 482(94): 521 p. San Juan Mixcoac – México D.F.
41. Lozano, J. A.- Galindo, J. D. Bioquímica y Biología Molecular: Ciencias de la Salud. 3era Edición. Editorial Mc Graw Hill, 2005: 210 – 211 p. España.
42. Vanhoutte, P. M. ,Eur Heart J. Hypercholesterolemia: atherosclerosis and release of endothelium - derived relaxing factor by aggregating platelets. 1991.
43. Chua BE, Mitchell P, Wang JJ, Rochtchina E. Corneal arcus and hyperlipidemia: findings from an older population. 2004; 137: 363 – 365 p.
44. Ross H., Michael, Romrell, Iynn J. Histología; Sistema Cardiovascular: características generales de arterias y venas. 3era Edición. Editorial Médica. 1998; 300 p. México.
45. Fourcade, Gastón Mariano. Flebología y linfología: lecturas vasculares, El endotelio vascular. 2008; 3(9): 477 – 540 p. Buenos Aires – Argentina.
46. Palomo G, Iván., Fuentes Q, Eduardo. El consumo de frutas y hortalizas ayuda a prevenir el daño endotelial. Revista chilena de nutrición. 2011; 38(3): 343 – 354 p. Talca – Chile.
47. Contreras Domínguez, Vladimir. Anestesia En El Paciente En Estado Crítico: Función y disfunción endotelial. Revista mexicana de anestesiología. 2004; 27(1): 124-125 p. México.
48. Núñez, A. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. Revista Cubana Salud Pública. 2011; 37: 644-60 p. Cuba.
49. Zamora, J. Antioxidantes: micronutrientes en lucha por la salud. Revista Chilena Nutricional. 2007; 34 (1): 17-26 p. Chile
50. Jerlick A, Pitt AR, Schaur RJ, Spickett CM. Pathway of phospholipid oxidation by HOC1 in human LDL, detected by LC-MS. Free Radic Biol Med 2000; 28(5): 673 – 82 p.
51. Reylli PM, Burkley GB. Tissue injury by free radicals and other toxic oxygen metabolites. 1990; 77: 1324 – 1325 p.
52. Rangon V, Bulkley GB. Prospects for treatment of free radicals-mediated tissue injury. 1993; 49: 700 - 718.

53. Roche, E. Estrés oxidativo y degradación de proteínas. *Revista Médica Clínica*. 1994; 103: 189-96 p.
54. Oteiza, P. Modificación oxidativa de proteínas: Antioxidantes y calidad de vida. 1995; 2: 12 – 20 p.
55. Reyes, A., Galicia, M., Carrillo, M. Antioxidantes: la magia de lo natural. *Revista Tlatemoani*. 2011; (8): 1 – 16 p.
56. Quintanar, M., Calderón, J. La capacidad antioxidante total: Bases y Aplicaciones. *Revista Educación Bioquímica*. 2009; 28(3): 89 – 101 p.
57. Abilés, Jimena Soledad, Estrés oxidativo y su relación con el aporte de antioxidantes nutricionales en el paciente crítico. 3ra Edición. Editorial de la Universidad de Granada. 2007. Granada – España.
58. Murray, R. Mayes, P. Granner, D. Rodwell, V. “Bioquímica de Harper”. Editorial el Manual Moderno. 1998. México.
59. Wayne R., Alexander, Manual Hurst El Corazón. 9va Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana de España, S.A.U. 2000; 559 – 570 p. Arovaca – Madrid.
60. González, G., García, D. Ciencias Actividad Física Deporte: Ejercicio físico y radicales libres, ¿es necesario una suplementación con antioxidantes? *Revista Internacional Médica*. 2012; 12(46): 369 – 388 p.
61. Clarkson, P. Thompson, H., Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Clin Nutr*. 2000; 72: 637 – 646 p.
62. Cordero, Alberto, Dolores, Masiá, Galve, Enrique. *Revista Española de cardiología: Ejercicio físico y salud*. 2014, 67(9): 748 – 753 p. Barcelona - España.
63. Pocock Gillian, C.D. Richards. *Fisiología Humana: Fisiología del Ejercicio*. 2da Edición, Editorial MASSON S.A. 2005; 535 - 554 p. Barcelona - España.
64. Rhoades R., Bell D., *Fisiología Médica: Fundamentos de Medicina*. 4ta Edición. Editorial Lippincott. Williams And Wilkins. Wolters Kluwer Health. 2012; 32: 714 – 729 p. Barcelona - España.
65. Tresguerres J.A.F. y col. *Fisiología Humana: Variaciones de la temperatura corporal*. 3era Edición. Editorial MC Graw Hill. 2010; 1107 – 1114 p. México.
66. Yorde Erem, Samar, *Anales Venezolanos de Nutrición* 2014; 27(1): 129-142 p. Caracas – Venezuela.

67. Lee YJ, Cho WJ, Kim JK, Lee DC. Los efectos de coenzima Q10 sobre la rigidez arterial, parámetros metabólicos, y la fatiga en obeso sujetan: Un estudio con doble anonimato aleatorio controlado. *J Med Food*. 2011; 14: 386 – 390 p.
68. Camargo Arce, Lorena et al. Obesidad y motivación para la locomoción en la rata wistar macho. *Revista Ventana Científica*. Mayo 2015; 5(9): 41 – 51 p. Tarija-Bolivia



ANEXOS

ANEXO 1

PESOS CORPORALES GRUPO CONTROL

N°	Basal (g)	5 días (g)	10 días (g)	15 días (g)	20 días (g)
1	272.94	270.23	278.56	283.56	287.98
2	282.50	265.09	275.56	275.48	275.66
3	263.34	255.96	274.58	279.47	261.03
4	266.40	251.23	289.67	294.14	296.45
5	276.90	265.42	276.72	297.61	298.56
6	273.37	278.54	270.86	285.00	296.74
7	283.84	262.47	285.49	290.56	295.65
8	295.60	275.40	277.13	278.74	281.05
9	285.63	261.67	274.63	275.69	279.52
10	282.53	283.82	288.60	283.36	289.60
11	287.63	272.41	296.69	301.20	299.65
12	288.90	282.43	285.47	298.64	301.30

ANEXO 2

PESOS CORPORALES GRUPO EXPERIMENTAL

N°	Basal (g)	5 días (g)	10 días (g)	15 días (g)	20 días (g)
1	295.00	315.78	335.63	336.54	335.63
2	278.63	310.24	315.56	345.63	357.63
3	280.00	314.26	318.47	326.96	342.53
4	296.00	320.00	329.42	330.36	367.25
5	292.00	325.69	328.91	329.63	348.97
6	296.36	302.36	330.15	329.65	329.65
7	279.00	322.36	329.87	335.46	352.98
8	296.30	318.00	326.59	327.89	348.71
9	278.36	302.00	328.45	330.14	345.74
10	288.00	329.63	339.36	342.15	370.48
11	296.32	319.00	335.63	347.21	359.45
12	296.36	313.00	330.28	336.51	370.25

ANEXO 3

COLESTEROLEMIA TOTAL GRUPO CONTROL

N°	Basal (mg/dL)	5 días (mg/dL)	10 días (mg/dL)	15 días (mg/dL)	20 días (mg/dL)
1	70.7	73.6	75.2	68.4	79.5
2	76.8	75.8	76.9	80.5	78.2
3	64.4	65.4	72.1	73.6	76.4
4	68.6	73.1	70.9	62.8	67.1
5	66.4	77.4	75.2	78.4	74.1
6	70.9	70.1	72.3	73.6	71.3
7	67.2	69.5	74.6	75.4	80.6
8	75.4	71.6	71.9	73.9	76.3
9	72.4	75.4	72.4	73.8	71.4
10	69.5	71.1	75.6	70.4	76.8
11	70.2	72.4	76.1	80.1	78.5
12	67.8	76.4	78.4	74.9	73.5

ANEXO 4

COLESTEROLEMIA TOTAL GRUPO EXPERIMENTAL

N° Ratas	Basal (mg/dL)	5 días (mg/dL)	10 días (mg/dL)	15 días (mg/dL)	20 días (mg/dL)
1	78.5	97.5	130.4	119.7	177.4
2	80.2	105.6	118.2	177.1	196.5
3	79.6	93.3	121.7	136.7	159.4
4	85.1	107.3	121.9	140.6	166.8
5	74.3	92.1	112.8	164.6	186.1
6	81.7	106.4	117.5	134.8	175.4
7	77.3	97.4	138.6	157.6	147.2
8	80.4	95.8	144.3	141.7	171.5
9	82.5	96.8	123.4	149.8	169.6
10	79.6	90.7	111.8	138.4	177.5
11	74.1	98.7	129.2	135.4	161.8
12	83.2	104.3	132.4	164.6	183.9

ANEXO 5

**FORMULARIOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS
GRUPO CONTROL**

RATAS	NIVELES COLESTEROL SÉRICO				
	Basal (mg/dL)	5 días (mg/dL)	10 días (mg/dL)	15 días (mg/dL)	20 días (mg/dL)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

ANEXO 6

**FORMULARIOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS
GRUPO EXPERIMENTAL**

RATAS	NIVELES COLESTEROL SÉRICO				
	Basal (mg/dL)	5 días (mg/dL)	10 días (mg/dL)	15 días (mg/dL)	20 días (mg/dL)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

ANEXO 7

COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL ALIMENTO DE ENGORDE TOMASINO

Proteína	15 % min.
Carbohidrato	50 % min.
Grasa	35 % min.
Fibra	15 % max.
Ceniza	7 % max.
Calcio	1 % min.
Fósforo	0.5 % min.
Humedad	13 % max.
Vitamina A	10000 UI
Vitamina D3	3000 UI
Vitamina E	15 UI
Vitamina K	2.5 mg
Vitamina B2	4 mg
Niacina	20 mg
Ácido Pantotenico	6 mg
Vitamina B12	0.012 mg
Ácido Fólico	0.5 mg
Colina	500 mg

ANEXO 8

Efecto de la temperatura de incubación en anillos aórticos aislados normocolesterolémicos en ausencia de coenzima Q₁₀ observados a través de su respuesta vasoactiva a tres dosis crecientes de acetilcolina

Concentración de acetilcolina	Temperatura *	Media **	Mediana ***	Rango ****
0.1 μM	36 °C	36.68	36.52	5.72
	37 °C	38.96	39.11	1.91
	38 °C	44.92	45.55	4.29
	39 °C	47.43	47.08	2.54
1.0 μM	36 °C	52.63	52.37	5.55
	37 °C	58.52	58.49	2.86
	38 °C	59.70	59.48	8.69
	39 °C	68.90	68.58	5.84
10.0 μM	36 °C	80.79	81.11	5.35
	37 °C	85.06	85.50	3.99
	38 °C	87.69	88.47	4.52
	39 °C	91.32	91.29	2.06

* Temperatura de incubación de la aorta torácica de rata

** Media del porcentaje de vasodilatación

*** Mediana del porcentaje de vasodilatación

**** Rango de porcentaje de vasodilatación

ANEXO 9

Efecto de la temperatura de incubación en anillos aórticos aislados normocolesterolémicos en presencia de coenzima Q₁₀ observados a través de su respuesta vasoactiva a tres dosis crecientes de acetilcolina

Concentración de acetilcolina	Temperatura *	Media **	Mediana ***	Rango ****
0.1 μM	36 °C	36.93	37.45	13.76
	37 °C	44.22	43.86	5.64
	38 °C	50.48	50.67	7.49
	39 °C	69.99	70.5	5.13
1.0 μM	36 °C	58.51	58.37	7.22
	37 °C	69.05	70.00	13.89
	38 °C	70.54	70.81	7.90
	39 °C	76.09	75.33	9.88
10.0 μM	36 °C	85.82	85.85	3.06
	37 °C	88.99	89.17	2.50
	38 °C	91.66	91.41	5.26
	39 °C	96.09	96.13	2.56

* Temperatura de incubación de la aorta torácica de rata

** Media del porcentaje de vasodilatación

*** Mediana del porcentaje de vasodilatación

**** Rango de porcentaje de vasodilatación

ANEXO 10

Efecto de la temperatura de incubación en anillos aórticos aislados hipercolesterolémicos en ausencia de coenzima Q₁₀ observados a través de su respuesta vasoactiva a tres dosis crecientes de acetilcolina

Concentración de acetilcolina	Temperatura *	Media **	Mediana ***	Rango ****
0.1 μM	36 °C	11.85	11.80	1.71
	37 °C	16.07	16.10	2.14
	38 °C	21.37	21.33	3.34
	39 °C	26.28	25.67	2.07
1.0 μM	36 °C	19.08	19.16	2.06
	37 °C	28.52	28.57	2.34
	38 °C	32.70	32.96	4.05
	39 °C	38.26	37.89	3.88
10.0 μM	36 °C	30.07	30.37	1.50
	37 °C	47.85	48.09	8.61
	38 °C	57.74	58.55	8.80
	39 °C	64.26	63.96	4.16

* Temperatura de incubación de la aorta torácica de rata

** Media del porcentaje de vasodilatación

*** Mediana del porcentaje de vasodilatación

**** Rango de porcentaje de vasodilatación

ANEXO 11

Efecto de la temperatura de incubación en anillos aórticos aislados hipercolesterolémicos en presencia de coenzima Q₁₀ observados a través de su respuesta vasoactiva a tres dosis crecientes de acetilcolina

Concentración de acetilcolina	Temperatura *	Media **	Mediana ***	Rango ****
0.1 μM	36 °C	13.02	13.00	3.52
	37 °C	21.77	22.54	6.19
	38 °C	24.25	23.52	4.32
	39 °C	37.66	37.32	4.52
1.0 μM	36 °C	19.61	19.37	5.15
	37 °C	34.01	34.88	6.66
	38 °C	43.49	43.51	5.87
	39 °C	51.75	51.51	7.87
10.0 μM	36 °C	34.46	34.76	5.33
	37 °C	56.52	57.32	6.93
	38 °C	67.04	67.93	6.01
	39 °C	77.22	77.27	11.89

* *Temperatura de incubación de la aorta torácica de rata*

** *Media del porcentaje de vasodilatación*

*** *Mediana del porcentaje de vasodilatación*

**** *Rango de porcentaje de vasodilatación*

ANEXOS 12

Material Fotográfico



Adaptación de la muestra biológica



Registro de pesos



Inducción experimental de
Hipercolesterolemia



Administración vía orogástrica
con colesterol



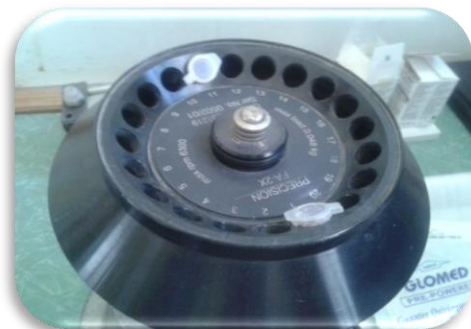
Extracción de muestra de sangre

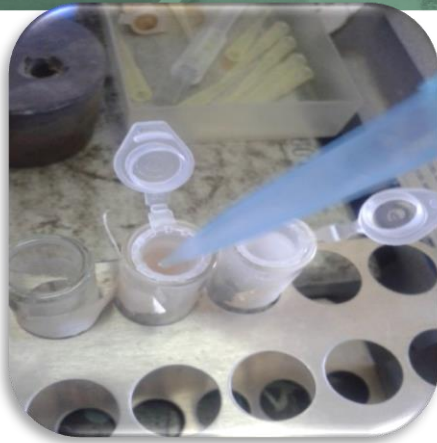


Recolección de la muestra

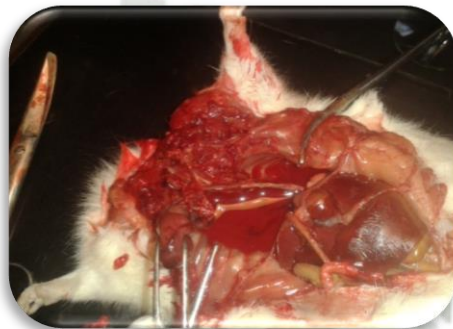


Centrifugar a 3000 rpm





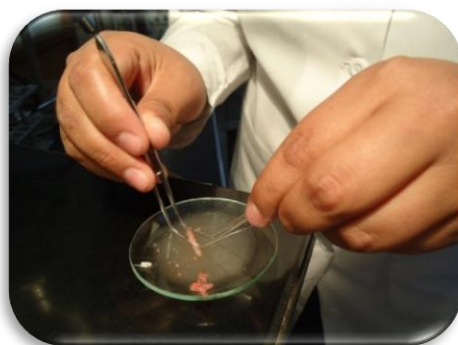
Determinación de colesterol



Obtención de anillos aórticos



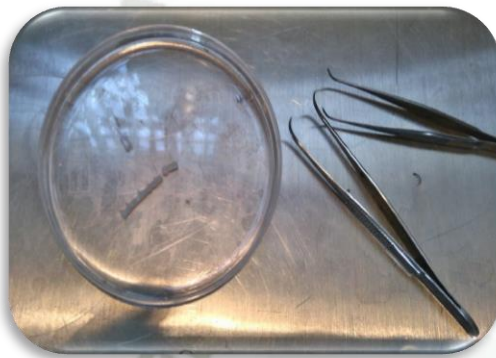
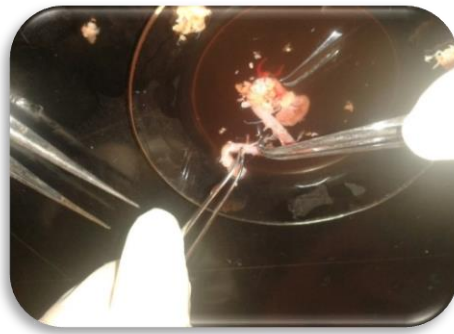
Extracción de anillos aórticos



Limpieza de los anillos aórticos



Limpieza de anillos aórticos



Polígrafo Grass



Respuesta vasodilatadora con acetilcolina



Baño María con
circulación y
Cámara de
órganos aislados



SISTEMA DE ÓRGANOS AISLADOS

