



**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE TECNOLOGIA MEDICA  
CARRERA DE NUTRICION**



“EFECTO DE LA DECOCCIÓN DE LA FLOR MACHO DEL AYOTE (*Cucurbita moschata*) EN EL PERFIL LIPÍDICO EN MODELOS DE RATONES CON DISLIPIDEMIA. UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR, AGOSTO A NOVIEMBRE DE 2017”

Seminario de Graduación elaborado por:

Diana Carolina Córdova Rojas

Claudia Teresa Soto Pérez

Floralalva Carolina Valle de Rodríguez

Previo a optar al título de

LICENCIADO EN NUTRICIÓN

ASESOR METODOLÓGICO:

Licda. Ana Elizabeth Díaz de Segovia

ASESOR TÉCNICO:

Lic. José Guillermo Mejía Valencia

El Salvador, julio de 2018

## **AUTORIDADES UNIVERSITARIAS**

### **Rector:**

Maestro Roger Armando Arias Alvarado

### **Vicerrector Académico:**

Dr. Manuel de Jesús Joya Ábrego

### **Vicerrector Administrativo:**

Ing. Nelson Bernabé Granados

## **FACULTAD DE MEDICINA**

### **Decana:**

Dra. Maritza Mercedes Bonilla Dimas

### **Vicedecana:**

Lic. Nora Elizabeth Abrego de Amado

### **Directora de Escuela de Tecnología Médica:**

Lic. Lastenia Dalide Ramos de Linares

### **Director de Carrera de Nutrición:**

Lic. Gustavo Enrique Ruiz Méndez

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
RESUMEN.....	3
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y ANTECEDENTES.....	5
A. SITUACIÓN PROBLEMA .....	5
B. JUSTIFICACIÓN.....	9
C. OBJETIVOS .....	11
1. Objetivo general:.....	11
2. Objetivos específicos: .....	11
II. MARCO TEÓRICO .....	13
A. ANTECEDENTES .....	13
B. LOS LÍPIDOS .....	18
1. Digestión y Absorción de lípidos.....	18
2. Metabolismo de lípidos .....	21
3. Fisiopatología de los lípidos séricos .....	22
C. DISLIPIDEMIA .....	23
1. Colesterol .....	23
2. Triglicéridos .....	24
D. MODELOS ANIMALES EN INVESTIGACIONES DE SALUD.....	26
E. RATÓN DE LABORATORIO.....	26
1. Morfología y fisiología del sistema gastrointestinal .....	27
F. PARÁMETROS DE TOXICIDAD EN MODELOS DE RATONES .....	28
G. FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES .....	29
1. Clasificación de fármacos hipolipemiantes.....	29
H. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS.....	30
1. Dosis de Estatinas.....	31
2. Farmacocinética de la Estatinas .....	32
I. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE LA SIMVASTATINA .....	33
J. FAMILIA DE LAS CUCURBITÁCEAS .....	34
1. Características de las Cucurbitáceas .....	34
2. Bioquímica de las cucurbitáceas .....	35
3. Usos medicinales o etnobotánicos.....	38

K. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DEL AYOTE ( <i>Cucurbita moschata</i> ) .....	40
1. Descripción botánica .....	40
2. Hábitat .....	41
III. SISTEMA DE HIPÓTESIS .....	45
A. HIPÓTESIS .....	45
1. Hipótesis Nula .....	45
2. Hipótesis alterna .....	45
B. VARIABLES .....	45
C. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	46
IV. DISEÑO METODOLÓGICO .....	48
A. TIPO DE ESTUDIO .....	48
B. POBLACIÓN Y MUESTRA .....	48
1. Prueba de toxicidad oral aguda de 28 días .....	48
2. Evaluación del efecto en el perfil lipídico .....	49
C. MÉTODO, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS. ....	50
1. Método investigación .....	50
2. Técnica de recolección de datos .....	50
3. Instrumentos de recolección de datos .....	50
D. MATERIALES Y MÉTODOS .....	51
1. Preparación de dieta alta en grasa y carbohidratos .....	51
2. Preparación de la dilución del medicamento .....	52
3. Obtención y decocción del material vegetal .....	52
4. Análisis de muestras bioquímicas .....	53
E. PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	53
1. Toxicidad aguda oral de 28 días a dosis repetidas. ....	53
2. Efecto en el perfil lipídico .....	54
F. TABULACIÓN DE DATOS .....	55
G. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS .....	56
CONSIDERACIONES ETICAS .....	56
V. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS .....	59
A. RESULTADOS .....	59
1. Toxicidad oral de 28 días a dosis repetidas .....	59

2. Efecto en el perfil lipídico.....	62
B. DISCUSIÓN .....	64
VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	71
A. CONCLUSIONES .....	71
B. RECOMENDACIONES.....	72
BIBLIOGRAFIA .....	73
ANEXO .....	84
APENDICES .....	85

## INTRODUCCIÓN

La dislipidemia es una patología que se caracteriza por el incremento en los niveles de lípidos séricos y puede generar otras complicaciones metabólicas en algunos casos. En El Salvador, las estadísticas referentes a la dislipidemia, la señalan como la tercera entre las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) más prevalentes en el territorio. (MINSAL, 2016; OMS, 2017;)

El manejo médico de las dislipidemias, se realiza mediante el uso de los medicamentos derivados de las Estatinas (Vindas *et al.*, 2013); sin embargo existen plantas con múltiples componentes bioactivos que influyen de manera favorable en el control de dicha patología, con este fin se han realizado varias investigaciones científicas para determinar las propiedades y el efecto de una gran diversidad de plantas (Arroyo *et al.*, 2007; Pérez *et al.*, 2010).

Una de las familias de plantas que ha sido ampliamente investigada, es el grupo de las Cucurbitáceas que poseen compuestos que pueden afectar el metabolismo de los lípidos como lo son las saponinas, flavonoides y taninos. La mayoría de estos estudios utilizan partes del material vegetal como hojas, raíz, corteza, etc. en proceso como el pulverizado, extractos alcohólicos o hidroalcohólicos, resinas, entre otros; dichos procesos requieren de materiales y equipo de laboratorio especiales para su elaboración; no obstante, los resultados positivos obtenidos en este tipo de estudios, no son accesibles para la mayoría de la población. (Contreras, 2012).

Por lo anterior se diseñó un estudio de tipo experimental, en el cual se utilizó el método de decocción para la preparación y extracción de las propiedades de la flor macho del ayote (*Cucurbita moschata*), ya que es un método fácil y accesible para la población. El espécimen de *C. moschata* pertenece a la familia de las Cucurbitáceas, el cual es ampliamente

consumido por la población salvadoreña y que se podría utilizar con fines medicinales.

El estudio se llevó a cabo en dos partes, en la primera se realizó el estudio de toxicidad de la concentración más alta (6 g/ 10 ml) durante un periodo de 28 días, para evaluar la seguridad de la dosis a utilizar; en la segunda parte la cual tuvo una duración de 6 semanas se evaluó el efecto de la decocción sobre el perfil lipídico por lo cual se administró a tres grupos de animales concentraciones baja (1g / 10ml), media (3g / 10ml) y la alta (6g / 10ml) de la flor del ayote, uno con Simvastatina 40 mg, y otros dos grupos fueron controles.

## RESUMEN

El presente estudio fue de tipo experimental que tuvo como objetivo evaluar el efecto de la decocción de la flor macho del ayote (*Cucurbita moschata*) en el perfil lipídico de los modelos de ratones con dislipidemia, por lo cual se utilizaron 51 ratones NIH hembra, con 5 a 6 semanas de edad y un peso inicial aproximado de 21- 25 g. para administrar las sustancias por vía oral se utilizó una cánula intragástrica 19 G improvisada, a un volumen de 1 ml / 100 g de peso corporal.

Se evaluó previamente la toxicidad de la concentración alta (6 g/ 10ml), por un periodo de 28 días con 15 ratones; luego el efecto de la decocción en el perfil lipídico en un periodo de seis semanas, con 36 ratones hembras divididos en seis grupos, a cinco de los cuales se les indujo dislipidemia con una dieta alta en grasa y carbohidratos simples, a uno de los grupos se le administró agua destilada, otro Simvastatina 40 mg y los otros tres recibieron la decocción en concentración baja (1g/ 10ml), media (3g/10ml) y alta (6g/10ml), respectivamente. El otro fue el grupo control con dieta normal y al que se le administró únicamente agua destilada.

La decocción de flor macho de ayote en las dosis baja y media lograron disminuir el perfil lipídico de los ratones con dislipidemia, adicional al estudio las tres concentraciones mostraron actividad hipoglucémica. A pesar de administrar medicamento hipolipemiente a uno de los grupos, este no actuó de la forma esperada, tampoco se logró obtener los valores de LDL.



# **CAPITULO I**

## I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y ANTECEDENTES

### A. SITUACIÓN PROBLEMA

Las Enfermedades No Transmisibles (ENT), se caracterizan por tener una duración prolongada generada por la evolución lenta de las mismas; se estima que 38 millones de personas en el mundo mueren a consecuencia de alguna de las patologías asociadas a este grupo, de los cuales 16 millones de defunciones ocurren en personas menores de 70 años. También las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que las ENT afectan desproporcionadamente a los países con bajos y medianos ingresos económicos, lugares en donde ocurren el 75% de las muertes, que equivale a 28 millones de defunciones al año.<sup>1</sup>

La región de América Latina y del Caribe, es considerada como una región de ingresos medios, en donde se han realizado avances significativos en la erradicación de la pobreza y en el mejoramiento de los servicios de salud<sup>2</sup>, sin embargo el costo y el crecimiento de la demanda por las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) constituyen un obstáculo considerable para el crecimiento económico y el desarrollo social de los países de la región.<sup>3</sup>

Las ENT tienen un origen multicausal, pero se reconoce que los principales factores de riesgo que generan cambios metabólicos y fisiológicos determinantes para el desarrollo de una de estas patologías son: la hipertensión arterial, el sobrepeso/obesidad, hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre) e hiperlipidemia (niveles altos de lípidos en la sangre). (OMS, 2017)

---

<sup>1</sup>Organización Mundial de la Salud (OMS): Enfermedades no transmisibles.

<sup>2</sup>Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD): Sobre América Latina y el Caribe.

<sup>3</sup>Organización Panamericana de la Salud (OPS): Plan de Acción para la Prevención y Control de las ENT en las Américas 2013-2019.

En El Salvador, los resultados obtenidos de la encuesta nacional de ECNT en la población adulta realizada en el año 2015 por el Ministerio de Salud (MINSAL), señala que las enfermedades de mayor prevalencia en el país fueron la hipertensión, la obesidad y la dislipidemia<sup>4</sup>. Mientras que las estadísticas del MINSAL reflejan que para el año 2016, las consultas atendidas de primera vez por ENT fueron debido a: obesidad en un 26.5%, seguido de hipertensión arterial con el 24% y las dislipidemias con un 21.8%, lo que indica que estas enfermedades son uno de los principales problemas más frecuentes para el sistema de salud público.

Un componente que influye en el incremento de estas patologías, es la tendencia al consumo frecuente de dietas altas en grasas saturadas y carbohidratos refinados lo cual predispone a las personas a padecer de estas enfermedades, especialmente las dislipidemias, que pueden aparecer en etapas tempranas de alguna complicación metabólica mayor, como lo es la aterosclerosis, la obesidad o daños permanentes al hígado (OMS, 2017).

Para dar solución a las dislipidemias, se usan como primera opción recomendaciones sobre cuidado de la dieta y actividad física, luego si el problema persiste el personal médico utiliza una gama de medicamentos derivados de las Estatinas los cuales poseen efecto secundarios que pueden surgir por el uso frecuente o dosis altas de los mismos (Vindas *et al.*, 2013); sin embargo varias investigaciones sugieren que muchos recursos naturales (hojas, tallo, corteza, semillas, flores) contienen múltiples componentes bioactivos que pueden influir de manera favorable para el control de dicha patología.

Las investigaciones realizadas hasta la fecha, se han basado en modelos animales especialmente ratones ya que poseen más similitudes fisiológicas con los seres humanos; esto

---

<sup>4</sup>Ministerio de Salud (MINSAL): Encuesta nacional de enfermedades crónicas no transmisibles en población adulta de El Salvador.

debido a ciertos químicos presentes en las plantas que podrían comprometer la salud o la vida humana.

Existen múltiples investigaciones científicas para determinar las propiedades y el efecto de una gran diversidad de plantas en las patologías antes mencionadas, por ejemplo en Perú, Arroyo utilizó extracto hidroalcohólico atomizado de maíz morado que concluyó con una disminución de los niveles de colesterol total y un aumento de la capacidad antioxidante o en el estudio de Pérez donde se evaluó el efecto del extracto del fruto y las semillas del nance cuyos resultados le atribuyen propiedades antihiper glucémicas significativas, además de mejorar la hiperlipidemia y la hiperinsulinemia (Arroyo *et al.*, 2007; Pérez *et al.*, 2010).

Otras plantas que también han sido estudiadas en ratones de laboratorio, son las de la familia de las Cucurbitáceas, las cuales han tenido muchos resultados favorables en las investigaciones realizadas hasta la fecha; un ejemplo de estos estudios, es el que se realizó en Irán, donde se utilizó polvo de *Cucurbita pepo L* y se comprobó que la dosis baja (1 g / 1 kg) disminuyó significativamente la glucosa, triglicéridos y LDL, mientras que la dosis alta (2 g / 1 kg) disminuyó el colesterol. En otra investigación realizada se evaluó el efecto del extracto etanólico de la semilla de *Cucurbita máxima*, los resultados revelaron una disminución significativa en el colesterol total, triglicéridos, LDL y VLDL en plasma. (Asgary *et al.*, 2011; Ebojele *et al.*, 2016).

Otra hortaliza de la familia de las Cucurbitáceas, que presento resultados favorables, fue el estudio denominado “Efecto de la *Cucurbita ficifolia* sobre marcadores de daño hepático en células HepG2”, el cual encontró que el extracto presenta un efecto antiinflamatorio y hepatoprotector en las células HepG2. (Juárez *et al.*, 2013).

Debido a este tipo de estudios se seleccionó para la presente investigación una planta de la familia de las Cucurbitáceas, ya que estas poseen compuestos, que están asociados a la

disminución del colesterol y triglicéridos, se optó específicamente por la flor macho del ayote (*Cucurbita moschata*) ya que es ampliamente consumida en algunas regiones del país y aún no se han realizado estudios sobre los beneficios que podría aportar a la salud los componentes bioactivos de esta parte de planta (Lira & Montes, sf).

Además de acuerdo a un estudio bromatológico realizado a *Cucurbita pepo*, donde se confirma que posee propiedades como saponinas, flavonoides y taninos, componentes que se han relacionado a la disminución del perfil lipídico (Contreras & Santos, 2012).

A pesar de la importancia y diversidad de este tipo de estudios realizados hasta la fecha, la mayoría utiliza materiales y equipo que requieren de laboratorios para la preparación de la sustancia, por esta limitante la población no puede optar acceder de manera casera a esta alternativa natural, sólo pueden obtener estos avances científicos a través de la industria farmacéutica mediante medicamentos.

Motivo por el cual se indagó lo siguiente: ¿Cuál es el efecto de la decocción de la flor macho del Ayote (*Cucurbita moschata*) en el perfil lipídico de los modelos de ratones con dislipidemia del Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD) de la Universidad de El Salvador en el periodo de Agosto a Noviembre de 2017?

## B. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la adopción de estilos de vida poco saludables como la poca actividad física o sedentarismo, una nutrición inadecuada, principalmente aquella generada por la ingesta excesiva de alimentos ricos en grasas y azúcares; patrones de sueños alterados, el abuso del alcohol y el tabaquismo, son conductas que predisponen a los individuos a desarrollar diversas enfermedades crónicas degenerativas como: diabetes, enfermedades cardíacas, hipertensión arterial, sobrepeso y/o obesidad, además de elevación en los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre.

Estas enfermedades que antes eran consideradas como las enfermedades de los países industrializados, ahora son conocidas como Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ENT) y según la OMS, estas representan un problema importante de salud pública en todo el mundo; debido a las consecuencia que pueden generar como la pérdida de independencia, años con discapacidad, la muerte, y además suponen una carga económica considerable para los servicios de salud, especialmente aquellos de países en vías de desarrollo.<sup>5</sup>

Según estadísticas de la OMS, el 61% de todas las muertes (35 millones) y el 49% de la carga mundial de morbilidad son atribuibles a enfermedades crónicas; se estimó que para el año 2030 la proporción del total mundial de defunciones debidas a enfermedades crónicas llegará al 70% y la carga mundial de morbilidad al 56%.<sup>6</sup>

Es por esta razón que esta investigación será importante ya que la morbilidad y mortalidad anteriormente mencionada, podrían prevenirse mediante estrategias de bajo costo y efectivas mediante el uso medicinal de las plantas (Etnobotánica); haciendo que las intervenciones sean accesibles, tanto para las personas que ya las sufren, como para quienes tienen un riesgo

---

<sup>5</sup>OMS: "Epidemias mundiales desatendidas: tres amenazas crecientes". Informe sobre la salud en el mundo.

<sup>6</sup>OMS: Projections of mortality and burden of disease to 2030.

elevado de padecerlas.

Por lo antes mencionado en la investigación se planteó contribuir de manera factible, accesible y segura a mejorar la salud de la población, haciendo uso de plantas conocidas y aceptadas popularmente, como es el caso de la flor macho del ayote; especie que además del uso como planta comestible, pertenece a una familia conocida como Cucurbitáceas, las cuales han sido objeto de investigación con resultados favorables en las diferentes patologías en las que fueron empleadas.

La investigación fue factible, debido a que las investigadoras tuvieron disponible la flor de la *C. moschata*, ya que se cultivó la planta de ayote en un huerto casero para desarrollar el estudio, también fue viable ya que se contó con el apoyo y colaboración del Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD), especialmente el Laboratorio de Experimentación Animal (LEA) quienes proporcionaron las instalaciones, equipo, personal técnico, y los ratones; además el Hospital Nacional General y de Psiquiatría "Dr. José Molina Martínez" facilitaron los exámenes de laboratorios necesarios para que la investigación pudiera realizarse, por lo que el costo económico de este estudio se redujo, haciéndolo accesible para su desarrollo.

Asimismo, esta investigación podría ser de utilidad para referencia de futuros estudios que deseen abordar o ampliar la temática ya expuesta; de esta manera servirá como aporte social, ya que promueve el debate sobre contribuir a reducir el perfil lipídico de una manera natural, a un bajo costo y accesible. Además, en este estudio se hizo uso de la decocción que es un método de fácil preparación a nivel casero, tratando así de aportar una solución a un problema de salud pública.

## **C. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo general:**

Evaluar el efecto de la decocción de la flor macho del ayote (*Cucurbita moschata*) en el perfil lipídico de los modelos de ratones con dislipidemia del laboratorio del Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD) de la Universidad de El Salvador en el periodo de Agosto a Noviembre del 2017.

### **2. Objetivos específicos:**

Determinar la toxicidad de la decocción con la concentración más alta de la flor macho del ayote (*Cucurbita moschata*) a utilizar en la prueba.

Establecer el efecto de la decocción de la flor macho del ayote (*Cucurbita moschata*) en el perfil lipídico de los modelos de ratones experimentales.

Comparar la actividad hipolipemiente de tres concentraciones de la decocción de la flor macho del ayote (*Cucurbita moschata*) con la acción de un fármaco hipolipemiente (Simvastatina).



## **CAPITULO II**

## II. MARCO TEÓRICO

### A. ANTECEDENTES

En la actualidad el incremento de las enfermedades crónicas ha dado lugar a la investigación de la etnobotánica, donde se demuestra el valor de la composición bioquímica de las plantas al relacionarlas con el mejoramiento de la salud. A continuación se describen algunas de las investigaciones que se han realizado hasta la fecha en plantas de la familia de las Cucurbitáceas, las cuales han tenido efectos positivos en los estudios.

En Irán se realizó una investigación, del polvo de calabaza (*Cucurbita pepo L*), que fue administrado en diferentes dosis y se comprobó que la dosis baja disminuyó significativamente la glucosa, triglicéridos y LDL en comparación con el grupo diabético no tratado y la dosis alta disminuyó el colesterol ( $p < 0,05$ ).

La metodología seguida fue la siguiente: se utilizaron 35 ratas macho Wistar de peso promedio de 180-220 g a las cuales se les indujo hiperglucemia a través de Haloxano, se formaron 5 grupos de 7 ratas cada uno, a las cuales se les se les proporcionó dosis de 1-2 gr de polvo de calabaza por 4 semanas, además se utilizó glibenclamida (0.6 mg/kg) en uno de los grupos. Después del período de 4 semanas, se recogieron muestras de sangre y se midieron los niveles de glucosa, insulina, lípidos y lipoproteínas plasmáticas y Proteína-C-Reactiva (CRP). Los animales fueron privados de alimento durante 16 horas antes del muestreo de sangre y estas se mantuvieron a temperatura ambiente durante 40 min y luego se sometieron a centrifugación a 3000 rpm durante 15 min y se utilizaron para estudios bioquímicos.

Para el análisis de los datos se utilizó el software estadístico SPSS, versión 11, con ANOVA de una vía. Las diferencias entre las medias se probaron para determinar la significancia

usando la prueba de menor significancia (LSD) post hoc. El criterio de significación estadística fue  $p < 0,05$ . Los datos se presentan como medias con  $\pm$  SE. (Asgary *et al.*, 2011).

En otra investigación realizada en Nigeria, se evaluó el efecto del extracto etanólico de la semilla de *Cucurbita máxima*, los resultados revelaron una disminución significativa en el colesterol total, triglicéridos, LDL y VLDL en plasma.

Para esta investigación la metodología que se utilizó fue la siguiente:

Se utilizaron 30 ratas Wistar adultas las cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos, es decir, grupo de dieta normal y grupo de dieta con alto contenido de grasa. Cada grupo se subdividió en tres subgrupos (A1, B1, C1 para el grupo de dieta normal y A2, B2, C2 para el grupo de dieta con alto contenido de grasa) con cinco ratas en cada grupo. Los grupos A1 y A2 sirvieron como control mientras que los grupos B1, B2, C1 y C2 sirvieron como grupos experimentales. Los grupos experimentales del grupo con dieta normal recibieron dosis diarias de 200 mg y 400 mg por kg de peso corporal del extracto, respectivamente, mientras que los grupos experimentales del grupo de dieta con alto contenido de grasa recibieron dosis diarias de 200 mg / kg del extracto + 200 mg de Colesterol y 400 mg / kg del extracto + 200mg de colesterol, respectivamente, durante un período de tres semanas. Se realizó la estimación del colesterol total plasmático, triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de alta densidad (HDL) y relación HDL / LDL. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA y los resultados se expresaron como Media  $\pm$  SEM y  $P < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. (Ebojele *et al.*, 2016).

En la actualidad, el grupo de las Estatinas dominan el mercado de los medicamentos hipolipemiantes, debido a que son fármacos con alta eficacia para disminuir el colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Además de que presentan resultados rápidamente, es por ello que en diversos estudios que utilizan plantas usan el grupo de las

Estatinas, específicamente la Simvastatina para indicar la eficacia del efecto hipolipemiente, entre las cuales podemos mencionar:

En Cuba se realizó un estudio, en el cual se evaluó el potencial hipolipemiente de dos plantas medicinales que son la *Plectranthus amboinicus* y *Cymbopogon citratus* en modelos de ratones con hiperlipidemia crónica; se emplearon ratones machos de la línea Balb/c de 18 a 25 g de peso corporal. La inducción de la hiperlipidemia se logró mediante el suministro durante 60 días de una dieta hipercalórica consistente en 20 % de grasa de cerdo y 30 % de azúcar refinada, (fórmula EMO 1002) procedente de CENPALAB.

En la prueba se formaron aleatoriamente cinco grupos experimentales de 14 animales cada uno, el grupo 1 (control negativo) recibió suero fisiológico al 0,9 %, a los grupo dos y tres se les administro extracto de *P. amboinicus* a dosis de 200 mg y 400 mg por kg de peso corporal, respectivamente; mientras que a los grupos cuatro y cinco se les administró extracto de *C. citratus* en las mismas dosis mencionadas anteriormente. También se determinaron los valores plasmáticos de colesterol total, TAG y VLDL en tres momentos, pre-tratamiento, a los 60 y 90 días post-tratamiento, con el objetivo de evaluar la actividad hipolipemiente de *P. amboinicus* y *C. citratus*.

Los datos obtenidos fueron tabulados y almacenados en bases de datos confeccionadas en SPSS versión 15.0 para Windows. Se determinó la media y la desviación estándar de cada variable estudiada. La significación estadística entre varios grupos se realizó a través de la prueba multidimensional de Kruskal-Wallis y la comparación entre grupos se realizó a través de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La significación estadística en un mismo grupo, en momentos diferentes (antes y después) para cada variable, se determinó a través de la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon.  $p < 0,05$  (significativo) y  $p < 0,01$  (altamente significativo). (Morgado *et al.*, 2015)

En el siguiente estudio experimental, se realizó en Pakistán donde, se comparó la Simvastatina con la pulpa de la fruta de *Eugenia Jambolana* en sus efectos sobre la alanina transferasa, aspartato aminotransferasa y niveles de creatinina fosfoquinasa de ratas hiperlipidémicas.

Durante el estudio se utilizaron 75 ratas albinas macho de cepa Wistar, 4-5 meses de edad con un peso de 180-220 g, las cuales se dividieron en 5 grupo de 15 ratas, el grupo A fue alimentado con dieta regular hasta el final del estudio, el grupo B se trató con una dieta al 2% de colesterol durante las primeras seis semanas, finalizado este tiempo se tomó el perfil basal de lípidos y luego fue alimentado con dieta regular hasta el final del estudio. El grupo C fue alimentado con una dieta de colesterol al 2% y se brindó el extracto de pulpa de fruta, una vez al día; el grupo D por su parte recibió la dieta de colesterol al 2% por las seis semanas iniciales y luego Simvastatina durante las siguientes ocho semanas. Por último el grupo E, obtuvo una dieta de colesterol al 2% por las seis semanas iniciales y el extracto de pulpa de fruta más Simvastatina durante las ocho semanas restantes.

Para la recolección de muestra de sangre: Las ratas fueron sacrificadas por muestreo de sangre y un aturdimiento mediante punción cardiaca. El primer día de la semana uno dos ratas fueron seleccionados al azar de todos los grupos y fueron sacrificados para las lecturas basales. El día 1 de la semana seis se seleccionaron al azar tres ratas de cada uno de los grupos y se sacrificaron para confirmar la hiperlipidemia. Las ratas del grupo A sirvieron como grupo control.

Al finalizar el estudio las ratas restantes se sacrificaron para observar los efectos del medicamento administrado durante 8 semanas. El proceso de la recolección de la sangre se centrifugó a 3000 rev / min durante 15 min y se separó el suero, para realizar los exámenes de TC, HDL, LDL, TG, ALT, AST y CPK, utilizaron el kits de laboratorio Randox en clínica semi automática analizador de química.

Para obtener una potencia estadística del 80% con el valor  $p < 0,05$ , en los valores ALT, AST y CPK, los cálculos fueron realizado con el software NQuery. Los resultados se expresaron como media  $\pm$  S.D. La diferencia entre los grupos se evaluó por el análisis de varianza seguido de prueba de Tukey. La significación estadística se eligió como  $p < 0,05$ . y el análisis estadístico se realizó con SPSS. (Bilal *et al.*, 2011)

En este estudio realizado en Tailandia denominado: Acciones anti-lipídicas del aceite esencial extraído de las hojas *Ocimum sanctum L.* en ratas alimentadas con una dieta alta en colesterol; se utilizaron a 24 ratas macho Wistar con un peso promedio entre 90-120 g, las cuales fueron separadas en 4 grupo de 7, distribuidas de la siguiente forma:

- Grupo I: ratas del grupo control con una alimentación normal durante siete semanas.
- Grupo II: ratas con una alimentación alta en colesterol durante siete semanas.
- Grupo III: ratas con una dieta alta en colesterol durante siete semanas. Durante los últimos tres semanas, se administra el extracto diariamente por vía intragástrica.
- Grupo IV: ratas con una alimentación alta en colesterol durante siete semanas, las cuales las últimos tres semanas se administró el fármaco Simvastatina diariamente a una dosis de 40 mg / kg de peso corporal.

Para evaluar el colesterol y triglicéridos se sometió a todos los grupos a ayuno durante la noche. Además, los datos estadísticos se presentan como media  $\pm$  SEM, los resultados fueron analizados para la diferencia estadística significativa ANOVA de un solo sentido con un post hoc Dunnett en el nivel de significación  $2\alpha = 0.05$  utilizando software SPSS, Versión 11.5. (Suanarunsawato *et al.*, 2008).

## **B. LOS LÍPIDOS**

Los lípidos son compuestos heterogéneos, que tienen la propiedad de ser insolubles en agua y la de ser solubles únicamente, en solventes no polares como éter y cloroformo. Entre estos compuestos se incluyen las grasas, los aceites, los esteroides, las ceras y otros compuestos relacionados por algunas propiedades físicas o químicas. (Murray *et al.*, 2010).

También son un grupo esencial para el sostenimiento de la vida, siendo uno de los macronutrientes de la dieta humana, junto a los carbohidratos y las proteínas, debido al alto valor energético que poseen y la capacidad para servir como fuente de energía para los diferentes procesos que ocurren dentro del organismo; aunque también tienen otras funciones vitales como servir de aislante térmico de los tejidos subcutáneos o como aisladores eléctricos que facilitan la propagación rápida de los impulsos nerviosos a lo largo de nervios mielinizados; también, sirven como precursores de hormonas, moléculas señalizadoras y son indispensables en la biogénesis de las membranas plasmáticas de las células, así como en el mantenimiento de la integridad de las mismas (Murray *et al.*, 2010; Golán *et al.*, 2012).

El 97% de los lípidos proveniente de la dieta, se encuentran en forma de triglicéridos, moléculas formadas por un núcleo de glicerol y tres cadenas laterales de ácidos grasos; el resto de lípidos en la dieta son cantidades pequeñas de fosfolípidos, vitaminas liposolubles, colesterol y ésteres de colesterol. (Mahan *et al.*, 2013)

### **1. Digestión y Absorción de lípidos**

Debido a que el sistema gastrointestinal es incapaz de absorber los lípidos en su forma natural; al igual que los otros macronutrientes, los lípidos deben pasar por un proceso enzimático que los convierta a la forma más elemental, en este caso ácidos grasos, que pueden ser absorbidos por la mucosa intestinal.

El proceso de digestión de los lípidos da inicio en la boca, donde se secreta la lipasa lingual, aunque por el poco tiempo que se mantienen los alimentos en la boca, la acción de la enzima solo digiere una mínima proporción de lípidos; luego de la deglución, el proceso continúa en el estómago, en el cual la motilidad gástrica mezcla la grasa con las enzimas secretadas por algunas células, entre estas se secreta la lipasa gástrica, que se encarga de hidrolizar algunos triglicéridos, especialmente los de cadena corta; pero a pesar de la acción de las enzimas y la digestión mecánica, la cantidad digerida de lípidos es muy pequeña, la mayor parte de la digestión de las grasas ocurre en el intestino delgado. (McConnell *et al.*, 2012)

Después de la salida del estómago, en la porción alta del intestino delgado, denominada como duodeno; los lípidos son expuestos a las secreciones provenientes del hígado y páncreas; este último, secreta el jugo pancreático, compuesto por agua, bicarbonato y enzimas digestivas, entre ellas, las enzimas que actúan sobre los lípidos son: la lipasa pancreática que se encarga de digerir triglicéridos a un monoglicérido y dos ácidos grasos libres; la colesterol esterasa que hidroliza los ésteres de colesterol y por último la fosfolipasa que se encarga de separar los ácidos grasos de los fosfolípidos. (Guyton & Hall, 2006)

En los enterocitos de la mucosa, especialmente los que cubren las vellosidades, secretan pequeñas cantidades de lipasa intestinal, pero esta no suele ser necesaria, ya que la acción enzimática principal es realizada por la lipasa pancreática, siendo la más importante para la digestión de triglicéridos. (Guyton & Hall, 2006)

Por otra parte, el hígado se encarga de la formación de la bilis, y a pesar de no contener enzimas, juegan un rol importante en la digestión y posterior absorción de los lípidos. La bilis es una secreción de los hepatocitos, compuesta por sales biliares y otras sustancias excretadas en grandes cantidades como la bilirrubina, el colesterol, la lecitina y algunos electrolitos habituales en plasma.



La bilis cumple dos funciones importantes, que se describen a continuación:

- a. Los ácidos biliares y la lecitina de la bilis, junto a los movimientos peristálticos del intestino delgado, emulsionan los glóbulos de grasa convirtiéndolos en múltiples partículas diminutas que luego son sometidas a la actividad enzimática de las lipasas secretadas en el jugo pancreático. Además, facilitan la absorción de los productos finales de la digestión de los lípidos.
- b. La bilis es un medio para excreción de productos de desechos provenientes de la sangre como la bilirrubina, producto generado en la destrucción de la hemoglobina y el exceso de colesterol.

A pesar de que se produce en el hígado, el almacenamiento de la bilis tiene lugar en la vesícula biliar, donde ocurre el proceso de concentración vesicular que consiste en la reabsorción de agua y otros electrolitos a excepción del calcio; concentrando de esta forma, las sales biliares y las sustancias lipídicas (colesterol y lecitina). Posteriormente, para el vaciamiento eficaz de la vesícula se requiere del estímulo hormonal de la colecistocinina, generado por la presencia de lípidos en el quimo y la relajación simultánea del esfínter de Oddi. (Guyton & Hall, 2006)

Posterior a la digestión de lípidos, quedan como productos finales, ácidos grasos libres y monoglicéridos, los cuales conservan la característica de ser hidrófobos, motivo por el cual, no pueden transportarse a través de la luz intestinal, ni pueden ser absorbidos por las microvellosidades del borde en cepillo de las células epiteliales de la mucosa intestinal. Por ello, los monoglicéridos, ácidos grasos y colesterol se agrupan en pequeñas micelas, que son glóbulos esféricos recubiertos por las sales biliares. (McConnell *et al.*, 2012).

Este proceso es posible, ya que cada molécula de sal biliar, está constituida por un núcleo de esterol muy liposoluble y un grupo polar muy hidrosoluble, el cual se proyecta hacia la luz intestinal. De este modo, las micelas funcionan como medio de transporte hacia el borde de cepillo de las células epiteliales, donde los productos se difunden de inmediato al exterior de la micela y pasan al interior de las células epiteliales. (Guyton & Hall, 2006)

Luego de entrar en la célula epitelial, los productos son captados por el retículo endoplasmático liso que los convierte nuevamente en triglicéridos, para posteriormente agrupar triglicéridos y colesterol envueltos con una capa de proteínas, dando lugar a una estructura denominada como quilomicrones. Debido a que estas estructuras son demasiado grandes para pasar por las células endoteliales de los capilares, los quilomicrones pasan por los vasos linfáticos quilíferos permeables, para luego circular, a través del sistema linfático, hasta llegar al conducto linfático torácico que desemboca en el torrente circulatorio. (McConell *et al.*, 2012).

## **2. Metabolismo de lípidos**

En el torrente sanguíneo los lípidos se transportan a través de quilomicrones, los cuales tienen una semivida de menos de una hora y están compuestos por triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y apoproteína B. Los quilomicrones desaparecen de la sangre circulante al pasar por los capilares del tejido adiposo y del hígado.

El tejido adiposo tiene la principal función de almacenar la grasa, mientras que el hígado se encarga de descomponer los ácidos grasos en compuestos más pequeños, para utilizarlos como fuente de energía, también sintetiza triglicéridos a partir de hidratos de carbono o algunas circunstancias de proteínas y se encarga de sintetizar otros lípidos a partir de colesterol y fosfolípidos.

Después de la extracción de los quilomicrones, los lípidos del plasma adoptan la forma de lipoproteínas, que son partículas más pequeñas que los quilomicrones, pero con estructura y composición similar. Existen cuatro clases principales de lipoproteínas:

- a. Lipoproteínas de muy baja densidad / Very Low Density Lipoprotein (VLDL): contienen concentraciones elevadas de triglicéridos, cantidades moderadas de colesterol y fosfolípidos.
- b. Lipoproteínas de densidad intermedia/Intermediate Density Lipoprotein (IDL): son lipoproteínas de muy baja densidad a las que se les extrae en gran parte los triglicéridos, elevando así la concentración de colesterol y fosfolípidos.
- c. Lipoproteínas de baja densidad / Low Density Lipoproteins (LDL): estas derivan de las lipoproteínas de densidad intermedia, a las que se les ha extraído casi todos los triglicéridos, dejando una concentración mucho más elevada de colesterol y moderada en fosfolípidos.
- d. Lipoproteínas de alta densidad / High Density Lipoprotein (HDL): compuestas principalmente de proteínas y en cantidad menor de colesterol y fosfolípidos. (Guyton & Hall, 2006)

### **3. Fisiopatología de los lípidos séricos**

Las concentraciones elevadas de lípidos en plasma están ampliamente relacionadas con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Desde el punto de vista clínico, las alteraciones de los niveles séricos de lípidos pueden dividirse en:

- a. Hipercolesterolemia: se caracteriza por concentraciones elevadas únicamente de colesterol sérico, mientras que los valores de triglicéridos se mantienen normales.

- b. Hipertrigliceridemia: se caracteriza por la elevación de los niveles séricos de triglicéridos sobre los niveles normales.
- c. Dislipidemia mixta: se presenta cuando los perfiles lipídicos muestran concentraciones elevadas de triglicéridos, colesterol total y c-LDL; por otra parte, suelen mostrar valores bajos de HDL. (Golán *et al.*, 2012)

### **C. DISLIPIDEMIA**

Se conoce como dislipidemia a las alteraciones en los niveles de lípidos séricos como colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y/o triglicéridos. En el área clínicamente médica se asignan los diagnósticos de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta, en personas con alteraciones séricas de colesterol total o triglicéridos o ambas.

#### **1. Colesterol**

El colesterol es un compuesto químico liposoluble con especial capacidad para formar ésteres con los ácidos grasos. Existen dos tipos de colesterol, por un lado, el colesterol que se absorbe diariamente en el tubo digestivo, llamado colesterol exógeno y por otra parte se encuentra el colesterol sintetizado por el organismo denominado como colesterol endógeno.

El equilibrio general del colesterol depende de la distribución y transporte de este y de los ácidos biliares. Sin embargo, existe una serie de factores que pueden modificar las concentraciones de colesterol plasmático, los cuales se mencionan a continuación:

- a. El incremento de la cantidad de colesterol ingerido todos los días que aumenta hasta un 15% los niveles plasmáticos.

- b. Dietas con grasas muy saturadas producen un mayor depósito de grasa en el hígado, elevando la concentración de colesterol en un 15% a 25%.
- c. Ingesta de grasa con ácidos grasos muy insaturados produce una reducción de la concentración sanguínea de colesterol de forma leve o moderada.
- d. La falta de insulina y hormona tiroidea aumenta la concentración de colesterol, mientras que el exceso de la hormona tiroidea lo reduce.

## **2. Triglicéridos**

Los triglicéridos son la forma más común de almacenamiento de la grasa. Además de los triglicéridos que el organismo obtiene de la absorción diaria, los excesos en el consumo de hidratos de carbono y proteínas, se convierten y almacena en forma de grasa, a través del siguiente proceso:

- a. Hidratos de carbono: la glucosa que se absorbe en el intestino delgado, pasa a la circulación donde se transporta para proveer de energía a todas las células del organismo. Cuando las células ya no precisan de más glucosa para la obtención de energía, se almacena en forma de glucógeno en el hígado y el músculo; sin embargo, cuando las células del hígado y músculo almacena la cantidad suficiente de glucógeno para cubrir las necesidades energéticas del organismo durante 12 a 24h, estas alcanzan el límite máximo. Si aún hay glucosa adicional, producto de un exceso en la ingesta de hidratos de carbono en la dieta, esta se convierte en grasa y se almacena principalmente en los adipocitos.
- b. Proteína: los aminoácidos absorbidos, al entrar en la célula pasan a los ribosomas para formar proteínas celulares; sin embargo, las células tienen un límite de

almacenamiento de proteínas y el exceso circulante de aminoácidos se degrada en otros productos para la obtención de energía, convirtiéndose en glucógeno o grasa para su almacenamiento. (Guyton & Hall, 2006)

La síntesis hepática de triglicéridos proporciona el estímulo inmediato para la formación y secreción de VLDL. Los ácidos grasos usados se derivan de dos posibles fuentes:

- i. La síntesis en el hígado derivada principalmente de carbohidratos, esto predomina cuando la ingesta dietética de carbohidratos es excesiva, ya que todo el exceso de glucosa induce la síntesis de ácidos grasos para el posterior almacenamiento y disminuye la concentración de Ácidos Grasos Libres (AGL) circulantes, los cuales son captados también para almacenarlos.
- ii. La captación de AGL desde la circulación, los cuales provienen del proceso de lipólisis, que puede ser generado en algunas circunstancias, por la insuficiencia en la ingesta dietética o por procesos patológicos como la diabetes; también pueden provenir de la absorción que se produce en el intestino por dietas con alto contenido de grasa.

Sin embargo, los factores que incrementan la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL por el hígado son:

- ✓ El estado postprandial más que el de inanición.
- ✓ La ingesta de dietas con alto contenido de carbohidratos, especialmente si contienen sacarosa o fructosa, que conlleva a un aumento de la lipogénesis y esterificación de ácidos grasos.
- ✓ Cantidades elevadas de AGL circulantes.
- ✓ Ingesta de etanol (bebidas alcohólicas).

- ✓ La concentración elevada de insulina y bajas de glucagón, situación que incrementa la síntesis y la esterificación de ácidos grasos, pero inhibe la oxidación de los mismos.

El desequilibrio generado por el exceso en el almacenamiento de grasa induce a patologías como la obesidad e hígado graso, que puede progresar a cirrosis, insuficiencia hepática o hepatocarcinoma. (Murray *et al.*, 2010).

#### **D. MODELOS ANIMALES EN INVESTIGACIONES DE SALUD**

Los animales de laboratorio son todos aquellos seres vivos, invertebrados o vertebrados que se utilizan para la experimentación y otros fines científicos. El uso de animales de laboratorio en la investigación científica se produce principalmente por el parecido fisiológico que tienen con los humanos, esto ha permitido el avance de las ciencias biomédicas. Entre los principales animales usados en la investigación se encuentran: primates no humanos, gatos, perros, reptiles, anfibios, ovejas, cerdos, cabras, peces, insectos y roedores, estos últimos son los de mayor uso. Este último grupo incluye a las ratas, ratones, conejos y cobayos. (Fernández *et al.*, 2016)

#### **E. RATÓN DE LABORATORIO**

El ratón de laboratorio es utilizado para la investigación científica, usualmente de la especie *Mus musculus*, que con frecuencia son blancos. Los ratones de laboratorio deben pertenecer a una cepa pura o endogámica. Los individuos de una misma cepa llevan los mismos genes, por lo cual se facilita la comparación de los efectos de los diferentes tratamientos (fármacos, entorno físico, etc.) sin que se produzca confusión debido a las diferencias genéticas. (Parker, 2002)

Otra cualidad relevante en cuanto a los modelos animales radica en el sexo, ya que se considera que la actividad hormonal presentada por las hembras, interfiere como un factor no controlable

que afecta directamente los resultados de los estudios. Aunque otros estudios señalan que existe un uso desigual de los ejemplares, ya que la mayoría de investigaciones en diferentes ámbitos de estudio hace uso exclusivamente de machos, dando lugar a tener amplios antecedentes de los machos y poco conocimiento acerca de las hembras. (Beery & Zucker, 2011)

### **1. Morfología y fisiología del sistema gastrointestinal**

La morfología macroscópica del tracto gastrointestinal de los mamíferos difiere considerablemente entre las especies, aunque presenta algunas similitudes estructurales básicas del tubo digestivo (excepto los rumiantes) como: el esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y recto.

En los ratones, la primera diferencia significativa se encuentra en el estómago ya que se divide en una porción glandular y una porción no glandular; en la porción glandular se realiza la función secretora, a través de glándulas gástricas tubulares simples que contienen células del cuello que secretan moco, células principales encargadas de la pepsinogénesis y células parietales secretoras de ácido clorhídrico; en la porción no glandular, ocurren los procesos de almacenamiento y digestión de los alimentos.

Otra diferencia estructural en los ratones, es debido a que carecen de vesícula biliar, motivo por el cual la bilis se secreta de forma diluida y a grandes volúmenes directamente desde el hígado al intestino. Además, existe una estricta interdependencia entre el conducto biliar y el pancreático, ya que los conductos pancreáticos fluyen directamente en el conducto biliar común.

También, en el intestino grueso de los roedores, el colon es muy corto y no hay presencia de haustras, por lo tanto, el colon no tiene forma sacular, tampoco poseen apéndice. (Kararli, 1995)



Un factor importante en cuanto a la morfología y fisiología de los tractos gastrointestinales de los animales de laboratorio radica en que estos reflejan la química de los alimentos que ingieren, así enzimas digestivas y los transportadores de nutrientes se adaptan a las cargas alimentarias de los respectivos sustratos frecuentes en la dieta. (Karasov & Douglas, 2013)

Sin embargo, estas diferencias no generan cambios radicales en la fisiología de las diferentes especies, ya que el mapeo genético realizado a las especies utilizadas para la investigación científica, muestra que la mayoría de los fenotipos requeridos para algunas funciones del organismo son similares con el *Homo sapiens*. (Reactome, sf).

## **F. PARÁMETROS DE TOXICIDAD EN MODELOS DE RATONES**

Los estudios de toxicidad se realizan para evaluar los efectos que pueden producir algunos componentes químicos de un determinado espécimen vegetal, en el funcionamiento del organismo de un animal de experimentación. En el caso del ratón de laboratorio se consideran como parámetros de toxicidad (CENSALUD, 2010) los siguientes:

- ✓ Apariencia del pelo (Color del pelo o si se produjo pérdida del mismo).
- ✓ Apariencia de la piel (Enrojecimiento, sequedad o exudación).
- ✓ Ojos y membranas mucosas (Enrojecimiento, sequedad o secreción anormal).
- ✓ Ataxia (Pérdida de equilibrio o caminata errática)
- ✓ Parálisis (Pérdida de respuesta en alguna extremidad)
- ✓ Reacción a estímulos (Respuesta al tacto o al ruido)
- ✓ Vasoconstricción periférica (Palidez)
- ✓ Vasodilatación periférica (Enrojecimiento)
- ✓ Pilo-erección (Pelaje erizado)
- ✓ Salivación (Exceso de secreción bucal)
- ✓ Actividad motora (Aumento o disminución de movimiento)

- ✓ Tremores y convulsiones (Contracción muscular anormal espontánea y contracción o estiramiento muscular descontrolado)
- ✓ Respiración (Aumento o disminución en la frecuencia respiratoria)
- ✓ Deshidratación (Prueba de Robinou)
- ✓ Textura de heces (Blanda o acuosa)

## **G. FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES**

Son cualquier sustancia farmacológicamente activa que tenga la propiedad de disminuir los niveles de las diferentes fases de los lípidos en la sangre (metabolismo endógeno, metabolismo exógeno, circulación entero-hepática y transporte inverso del colesterol).

### **1. Clasificación de fármacos hipolipemiantes**

Existen 5 clases principales de fármacos hipolipemiantes:

- a. Resinas ligadoras de ácidos biliares: Estos son los más antiguos, no son de uso regular en la actualidad.
- b. Ácido Nicotínico o Niacina: este medicamento está disponible en forma de liberación inmediata (Cristalino) y en forma de liberación sostenida (Niacor & Niaspan).
- c. Bloqueador de la absorción del colesterol (Ezetimiba): Es el hipolipemiente más nuevo. Es un inhibidor de la absorción de colesterol a nivel intestinal, inhibe tanto la absorción del colesterol proveniente de la dieta como el colesterol biliar (metabolismo exógeno y circulación enterohepática).
- d. Derivados del Ácido Fólico o Fibratos: reducen los valores de VLDL mediante un

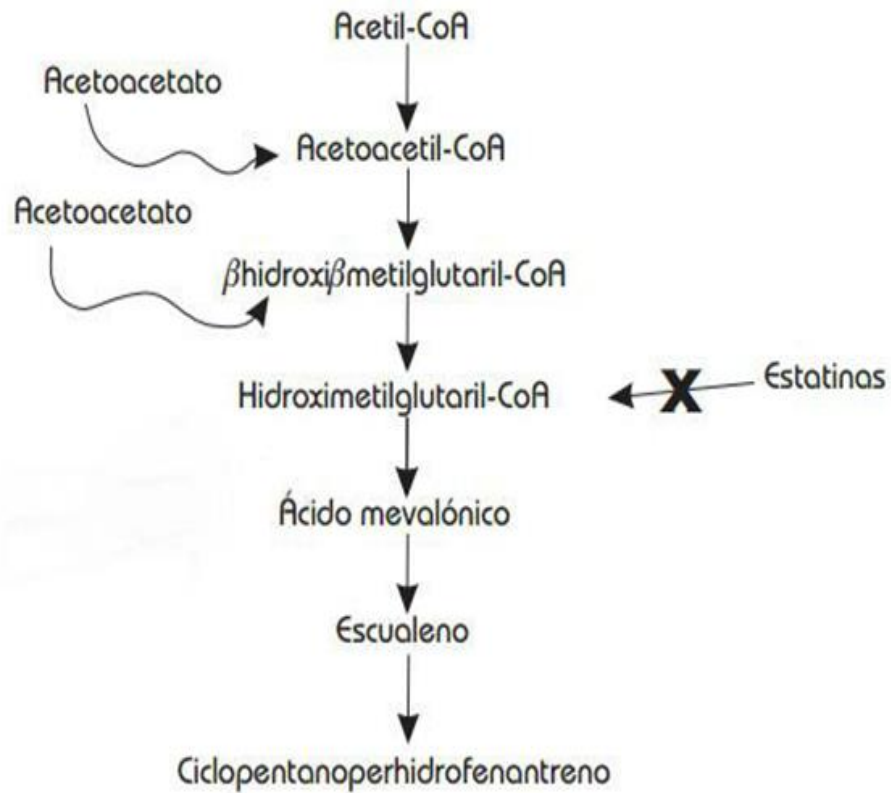
efecto periférico la cual conduce a un incremento en la depuración de lipoproteínas ricas en triglicéridos. De manera secundaria se reduce la biosíntesis de colesterol en el hígado. Además, puede haber un aumento en la concentración plasmática de HDL.

- e. Inhibidores de HMG-CoA reductasa (Estatinas): estas son las drogas hipolipemiantes más utilizadas en la actualidad como tratamiento médico en personas, además de ser el fármaco más empleado en estudios con modelos de ratones, debido a que reducen los niveles de colesterol, triglicérido y LDL; por lo antes mencionado es que se seleccionó este grupo de fármacos hipolipemiantes para este estudio. (Vindas *et al.*, 2013).

## **H. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS**

Son inhibidores de la 3- hidroximetilglutaril coenzima A que catalizan un paso en la biosíntesis del colesterol, limitando la biosíntesis del colesterol. También influyen en las concentraciones sanguíneas de colesterol al bloquear la colesterogénesis en el hígado, al aumentar la expresión de genes que codifican un aumento en producción de receptores de LDL. (Fernández *et al.*, 2008).

Figura 1: Biosíntesis del colesterol y mecanismo de acción de las Estatinas.



Fuente: Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 16, No. 3

## 1. Dosis de Estatinas

Las dosis de la medicina hipolipemiantes y el efecto de las Estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular son:

<b>Tabla 1. Dosis de Estatinas</b>	
<b>Medicamento</b>	<b>Dosis usual</b>
Atorvastatina	10 – 80 mg por día
Fluvastatina	20 – 80 mg por día
Lovastatina	20 – 80 mg por día
Pravastatina	10 – 40 mg por día
Rosuvastatina	10 – 40 mg por día
Simvastatina	10 – 80 mg por día

Fuente: Revista médica de Costa Rica y Centro América LXX  
(607) 529 - 537, 2013

Las dosis terapéuticas son indicadas por el médico, de acuerdo a las características particulares de cada persona.

## **2. Farmacocinética de la Estatinas**

La absorción intestinal de la familia de las Estatinas es del 30% y 65%, excepto la Simvastatina y Lovastatina se administran en forma de hidroxilácido BETA (ACTIVOS). La Simvastatina se biotransforma a naftaleno-heptanoico (sva) en el hígado como metabolito activo formado por alílico y la hidroxilación alifática formado por deshidrogenación. La Simvastatina y Lovastatina entran en el hígado por difusión simple mientras que las demás Estatinas entran con la ayuda de un transportador conocido como polipéptido transportador de aniones orgánicos. (Velázquez, 2008).

**Tabla 2.** Características de las Estatinas

Medicamento	Reducción LDL%	Aumento HDL%	Reducción TG%	Hidrofilia	Metabolización	Metabolismo activo
Atorvastatina	26-60	5-13	17-53	No	CYP3A4	Si
Fluvastatina	22-36	3-11	12-25	No	CYP2C9	No
Lovastatina	21-42	2-10	6-27	No	CYP3A4	Si
Paravastatina	22-34	2-12	15-24	Si	Conjugación	No
Rosuvastatina	45-63	8-17	10-35	Si	CYP2C9 CYP2C19	No
Simvastatina	26-47	8-16	12-34	No	CYP3A4	Si

Fuente: Revista médica de Costa Rica y Centro América LXX (607) 529 - 537, 2013

## I. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE LA SIMVASTATINA

Al igual que todos los medicamentos, la Simvastatina puede producir efectos adversos, los médicos recetan este fármaco considerando los beneficios que se esperan obtener con los posibles riesgos que podrían presentar algunas personas, entre los efectos adversos más relevantes están:

- a. Daño hepático (poco frecuente): los pacientes deben informar al médico sobre síntomas de fatiga o debilidad inusual; inapetencia; dolor en la parte superior del abdomen; orina oscura, o piel o esclerótica (parte blanca del ojo) amarillenta.
- b. Daño cognitivo: pérdida de memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) relacionados con el uso de Estatinas. Por lo general, estos síntomas reportados son leves y reversibles después de dejar de tomar las Estatinas.

- c. La posibilidad de daño muscular<sup>7</sup>
- d. El riesgo de diabetes: aumento en hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el nivel de glucosa sérica en ayunas con el uso de Estatinas.<sup>8</sup>

Existen otros efectos secundarios que varían de acuerdo a cada laboratorio farmacéutico, y a las particularidades de cada persona.

## **J. FAMILIA DE LAS CUCURBITÁCEAS**

Esta familia es muy amplia, comprende unos 90 géneros y 700 especies; entre los géneros más significativos debido a la importancia económica que representa la comercialización de los frutos como alimento, se pueden mencionar los siguientes:

- a. Cucurbitas: (*Cucurbita moschata*, *Cucurbita pepo* L, *Cucurbita pepo* var.)
- b. Cucumis: (*Cucumis sativus* L, *Cucumis melo* L.)
- c. Citrullus: (*Citrullus vulgaris* Schrad)
- d. Otros Géneros: *Ecballium*, *Momordica*, y *Trichosanthes* (García., sf)

### **1. Características de las Cucurbitáceas**

Las plantas de la familia de las cucurbitáceas son trepadoras, que poseen gruesos tallos subterráneos tuberosos llamados rizomas. En los tallos de estas plantas hay presencia de haces vasculares bicolaterales en donde el floema, tejido vascular encargado de transportar

---

<sup>7</sup>Agencia sobre la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA): Cambios importantes en la etiqueta de seguridad de los medicamentos para reducir el colesterol conocidos como Estatinas.2012.

<sup>8</sup> Agencia sobre la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA): Cómo controlar el colesterol con Estatinas. 2017.

los nutrientes obtenidos de la fotosíntesis, se ubican a ambos lados del xilema otro tejido vascular que se encarga del transporte de agua y sales minerales; en cuanto a las hojas estas tienden a poseer una nerviación palmeada, zarcillos helicoidales, cistolitos y pueden crecer de forma alterna o simple.

Las cucurbitáceas pueden ser dioicas, ya que producen flores macho y hembra en diferentes plantas; por otro lado, pueden ser monoicas, debido a que en una sola puede poseer ambas flores. La reproducción se realiza a través de la polinización entomófila que consiste en el proceso de polinización de una flor por insectos, en el cual existe una adaptación morfológica de las flores y en los polinizadores. En este grupo las flores son unisexuales, epiginas y cíclicas; poseen en el cáliz sépalos unidos, en la corola pétalos unidos a menudo lobulados y su fruto es pepónide, es decir semillas anchas y planas. (García., sf)-

## **2. Bioquímica de las cucurbitáceas**

La familia de las Cucurbitáceas contiene muchos compuestos beneficiosos, útiles a nivel medicinal así como por el aporte nutricional. Entre los principales elementos presentes son los siguientes fitoquímicos: glicósidos cardiacos, saponinas, taninos, esteroides, carotenoides, resinas y terpenoides, entre otros. (Rajasree, 2016).

Los componentes de las Cucurbitáceas con especial relevancia para este estudio son los flavonoles o flavonoides, las saponinas y taninos los cuales se explican a continuación: (Contreras & Santos, 2012; Fontan-Candela, sf).

- a. Saponinas: Son un grupo diverso de compuestos, que se encuentran presentes en una amplia variedad de plantas (Díaz, 2009). La diversidad estructural que posee este grupo, afecta las propiedades biológicas y fisicoquímicas de las mismas, permitiendo que se empleen en la fabricación de una multitud de productos, especialmente en el campo de la belleza, la farmacéutica y los alimentos (Üstündağ,



2007). Sin embargo, las saponinas glicoalcaloides, que en ciertas concentraciones pueden representar un riesgo para la vida, por ello son consideradas como factores anti-nutricionales para los humanos, aunque para las plantas éstas jueguen un papel en la defensa química de las mismas. (Díaz, 2009).

Las saponinas forman complejos insolubles con el colesterol y micelas con los esteroides, como ácidos del colesterol y de la bilis, y que la porción hidrofóbica de la saponina se asocia al núcleo hidrofóbico de los esteroides en una agregación micelar, propiciando que las saponinas ligan al colesterol en la bilis y evitando su absorción en el intestino. Siendo útil para la reducción del colesterol y triglicéridos en sangre. (Milgate & Roberts, 1995; Espinosa *et al.*, 2008).

Se ha demostrado que las saponinas demuestran una acción hemolítica hacia los glóbulos rojos, y pueden ser tóxicas si se administran por vía intravenosa pero no por vía oral, así la ingesta de saponina se ha correlacionado con un efecto hipocolesterolemico en ratones. (Milgate & Roberts, 1995)

- b. Flavonoides o flavonoles: Son pigmentos naturales presentes en los vegetales que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes. Los flavonoides contienen en su estructura química un número variable de grupos hidroxilo fenólicos y excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una gran capacidad antioxidante. Por ello, desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo, y tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis o el cáncer.

Las propiedades anti-radicales libres se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidroxilos y superóxido, especies altamente reactivas implicadas en el

inicio de la cadena de peroxidación lipídica y se ha descrito su capacidad de modificar la síntesis de eicosanoides (con respuestas anti-prostanoide y anti-inflamatoria), de prevenir la agregación plaquetaria (efectos antitrombóticos) y de proteger a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación (Martínez *et al.*, 2002).

Además, existen otros efectos positivos en la actividad biológica generada por los flavonoides, estas varían de acuerdo a la estructura de los mismos; a continuación, se mencionan algunas de estas:

- i. Efecto anti arrítmico y anti isquémico
  - ii. Actividad anti fúngica
  - iii. Actividad antialérgico
  - iv. Actividad antimicrobiana
  - v. Actividad protectora hepática
  - vi. Actividad antiinflamatoria
  - vii. Actividad antibacteriana
  - viii. Actividad antioxidante de lípidos y ácidos grasos insaturados
  - ix. Actividad antitrombogénica
  - x. Actividad antitumoral (Cartaya, 2001)
- c. Taninos: Es una sustancia astringente que se encuentra en algunos tejidos vegetales, como la corteza de los árboles y el hollejo de la uva, y que se emplea, entre otros usos, para curtir pieles (RAE)<sup>9</sup>. Los taninos conllevan a una inhibición de la

---

<sup>9</sup> Real Academia Española

absorción intestinal de colesterol e incremento de la excreción de ácidos biliares (Arroyo *et al.*, 2007).

El polifenol de semilla de uva (Grape Seed Polyphenol/ GSP) es un típico tanino condensado. Sus constituyentes activos son las proantocianidinas que representan una variedad de polímeros de flavan-3-ol tales como catequina y epicatequina. GSP es un antioxidante que es más potente que las catequinas en sistema acuoso in vitro, GSP tiene varios efectos fisiológicos in vivo, tales como efectos antioxidantes, protección contra rayos X, rayos ultravioletas, quimiopreención, anticancerígenos o efectos antitumorales e inhibidores efectos contra la aterosclerosis y la hipercolesterolemia. (Nakamura & Tonogai, 2002)

### **3. Usos medicinales o etnobotánicos**

Las cucurbitáceas son utilizadas generalmente como alimento, también se usan como utensilios ya que se fabrican cucharas, guacales y depósitos para almacenar agua; otra utilidad que tienen estas plantas es el uso medicinal que varían según los diferentes países, como se muestra en el siguiente cuadro: (Lira *et al.*,1998).

**Tabla 3.** Comparación de los usos medicinales tradicionales de algunas especies de Cucúrbita en diferentes países.

País	Especie registrada	Parte Usada	Usos
México	<i>C. moschata</i> , <i>C. pepo</i> y <i>C. angyrosperma</i>	Flores	Estimulante del apetito
		Hojas	Jugo para curar granos o erupciones de la piel
		Fruto	Resina o jugo de la cáscara y pulpa para curar quemaduras y llagas. El fruto de la <i>C. moschata</i> como pectoral, refrescante y para curar enfermedades del cuero cabelludo e infecciones de las vías urinarias.
		Semillas	Antihelmíntico, tenífugo, vermífugo, galactógeno y el aceite para curar hemorroides y heridas
Brasil	<i>C. moschata</i>	Fruto	Diurético
		Semillas	Tenífugo y vermífugo
Venezuela	<i>C. moschata</i> y <i>C. pepo</i>	Semillas	Fiebres, eructivas y el aceite para úlceras
Jamaica	<i>C. moschata</i> y <i>C. pepo</i>	Semillas	Diurético
China	<i>C. moschata</i> y <i>C. pepo</i>	Raíz	Dolores de dientes
		Flores	Tónico estomacal
		Fruto	Tratamiento de asma bronquial
		Semillas	Antihelmíntico, vermífugo, curación de hemorroides y anemia

Fuente: Diversidad e Importancia de la familia de la Cucurbitácea, UAM México, Enero 1998

En El Salvador la semilla de ayote se utiliza contra parásitos intestinales y se le atribuyen propiedades tenífugas; el fruto es utilizado para refrescar el hígado y para la disentería, la raíz tiene propiedades febrífugas (Lira *et al.*, 1998; Cuéllar, 2011; Contreras & Santos, 2012).

## K. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DEL AYOTE (*Cucurbita moschata*)

En El Salvador el ayote es la quinta planta nativa más consumida y la séptima planta más consumida de las 10 de mayor consumo. (USAM, 2014). Esta planta se conoce por diversos nombres alrededor del mundo, entre estos: ayote (El Salvador), auyama y kayama (Venezuela), ayote - calabaza (Guatemala), calabaza y calabaza de castilla (México), jurimú y jurimum (Brasil), seminole pumpkin (Estados Unidos), entre otros. Su clasificación taxonómica es la siguiente:

- ✓ **Reino:** Plantae
- ✓ **División:** Magnoliophyta
- ✓ **Clase:** Magnoliopsida
- ✓ **Orden:** Violales
- ✓ **Familia:** Cucurbitaceae
- ✓ **Género:** *Cucurbita* L., 1981
- ✓ **Especie:** *moschata* (Duchesne ex Lam.) Duchesne ex Poir., 1818 (SIOVM, sf).

### 1. Descripción botánica

Las hojas jóvenes, las flores, las puntas del brote, las frutas y las semillas son comestibles. Las hojas aterciopeladas, profundamente lobadas, ampliamente ovadas a riñones, con márgenes dentados y bases cordadas a menudo tienen manchas blancas en las venas. Las frutas generalmente tienen carne naranja distintiva. Las flores axilares simples (macho típicamente largas con tres estambres y una hembra típicamente de tallo corto con 3 estigmas de dos lóbulos) son de color blanco cremoso a amarillo anaranjado y florecen a finales de la primavera. Los tallos tienden a espesarse en los puntos donde aparecen los frutos. (Missouri Botánica Garden, sf)

Flores monoicas; solitarias, axilares, no aromáticas; flores estaminadas; pedicelos 16.0 - 18.0 cm largo, robustos; perianto pentámero; receptáculo 0.3 - 1.0 cm largo, 0.8 - 2.0 cm ancho, anchamente campanulado, nada a muy ligeramente constreñido por debajo de los sépalos; sépalos 1.0 - 4.0 cm largo, 0.1 - 0.3 cm ancho, linear-lanceolados, frecuentemente de ligeros a muy expandidos o foliáceos hacia el ápice; corola 5.0 - 13.5 cm largo, 5 lobulada hasta poco menos de la mitad de su longitud total, lóbulos triangulares, agudos a acuminados, márgenes enteros aunque levemente ondulados y doblados hacia adentro, el tubo generalmente se estrecha hacia la base, algunas veces muy levemente ensanchado; filamentos 0.95 - 1.6 cm largo, gradualmente se estrecha de la base hacia el ápice, glabros a esparcidamente puberulentos en la base; columna de las anteras 1.2 - 3.5 cm largo, 0.4 - 0.6 cm ancho, angosta. (Garcia, sf)

Flores pistiladas; pedicelos 2.0 - 4.0 (-8.0) cm largo, engrosados, angulosos, pubescentes; perianto pentámero, receptáculo reducido y corola más grande a diferencia de las flores estaminadas; sépalos más frecuentemente foliáceos y generalmente más largos, algunas veces de hasta 7.5 cm de largo; ovario de diversas formas, globoso, ovoide, oblado, cilíndrico, piriforme, cónico, lageniforme, pero nunca turbaniformes, pubescente, glabro con la edad; columna de los estilos 1.5-1.8 cm largo; estigmas bilobados (Lira & Montes, sf; Lira *et al.*, 1998).

## **2. Hábitat**

Es una calabaza nativa de América Central y el norte de América del Sur, donde fue domesticada por primera vez. Es un monoico, rastrero, parecido a la viña anual que se arrastra por el suelo o sube por los zarcillos. Produce una variedad de frutas que varían considerablemente en tamaño y forma debido a la gran variación genética dentro de esta especie. Se encuentra en cultivares, agro-sistemas y en huertos familiares, generalmente abarcando climas cálidos y húmedos (Missouri Botánica Garden, sf; Lira & Montes, sf; Lira *et al.*, 1998).

Se adapta a climas con temperaturas entre los 13° y 30° C, su rango óptimo se encuentra entre los 22° y 32 °C, en el país se cultiva desde cerca del nivel del mar hasta los 1,800 m.s.n.m. se puede cultivar en asocio con maíz, por lo general las siembras se realizan en los meses de mayo y junio. (Salmerón & Rivera, sf).

En nuestro país, los lugares donde más se produce esta planta es Zapotitlán ya que hay buena producción de hortalizas, siendo estas los principales productos de comercialización; al igual que en San Vicente y en las partes llanas u onduladas de San Salvador. También en Santa Ana-Ahuachapán son cultivos importantes, en este último la producción se comercializa en Sonsonate). Otro lugar donde se produce el ayote de forma significativa es en el departamento de la Unión. (CONAPLAN, 1974; Cuellar, 2011).

## **L. DEFINICION DE CONCEPTOS BASICOS**

**FITOQUÍMICO:** Componentes químicos naturales, biológicamente activos, que se encuentran en los alimentos derivados de plantas.

**GLUCÓSIDO:** Cada uno de los compuestos vegetales que por hidrólisis dan un azúcar y otra sustancia orgánica.

**VERMÍFUGO:** Agente o sustancia que combate las lombrices intestinales

**TENÍFUGO:** Agente o sustancia que favorece la expulsión de la tenía.

**METABOLISMO ENDÓGENO:** Fundamentalmente se encarga de reenviar los lípidos desde el hígado hacia los tejidos cuando se necesita movilizar parte de las grasas o el colesterol, o cuando se necesita enviar los lípidos a las zonas de reserva.

**METABOLISMO EXOGENO:** Transporta los lípidos de la dieta desde el intestino a sus diferentes destinos metabólicos en diversos tejidos.

**CIRCULACIÓN ENTERO-HEPÁTICA:** Proceso principal de secreción y reabsorción de las sales biliares desde el hígado hacia el intestino y viceversa.

**TRANSPORTE INVERSO DEL COLESTEROL:** Transporte del colesterol a los tejidos periféricos, incluyendo la pared arterial, hasta al hígado para su posterior excreción en forma de sales biliares, aunque también puede transportar el colesterol a órganos endocrinos para la síntesis de hormonas esteroideas.

**COENZIMA A (CoA):** Es una coenzima, notable por su papel en la biosíntesis y la oxidación de ácidos grasos, así como en la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico, paso previo al ciclo de Krebs.

**QUELACIÓN:** Reacción físico-química que consiste en la incorporación de un ion metálico a un complejo orgánico.

**HAUSTRA/O:** Es cada una de las saculaciones localizadas en el intestino grueso.

**EPIGINA:** Inserción de las piezas florales por encima del ovario. Se dice también de la flor cuyos verticilos se insertan por encima del gineceo.

**ACIDO PICRÍCO:** es un sólido cristalino amarillo. Se utiliza como explosivo potente y oxidante fuerte en los combustibles de cohetes, cerillas, técnicas de tratamiento del cuero, en los métodos de grabado de metales, las baterías. Puede servir también de tinte para tejidos o para tintar el vidrio.



## **CAPITULO III**

### **III.SISTEMA DE HIPÓTESIS**

#### **A. HIPÓTESIS**

##### **1. Hipótesis Nula**

La decocción de la flor macho del ayote (*Cucurbita moschata*) no tiene efecto hipolipemiente en las concentraciones séricas de colesterol total, LDL o de triglicéridos ni en el aumento de HDL.

##### **2. Hipótesis alterna**

La decocción de la flor macho de ayote (*Cucurbita moschata*) tiene efecto hipolipemiente en las concentraciones séricas de colesterol total, LDL, o triglicéridos y aumenta los niveles de HDL.

#### **B. VARIABLES**

- ✓ Decocción de la flor macho del ayote
- ✓ Perfil lipídico de los modelos experimentales

### C. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Concepto	Definición operacional	Indicadores	Escala	Valor
Decocción de la flor macho del ayote	Someter al calor la planta para ablandar la fibra orgánica, y disolver los jugos, con el fin de extraer sus propiedades.	Proceso de hervir diferentes cantidades de la flor macho del ayote en 10 ml de agua para obtener tres concentraciones	Diferentes concentraciones de la decocción de la flor macho del ayote	Alta	6g / 10ml
				Media	3g / 10 ml
				Baja	1g / 10 ml <sup>10</sup>
Perfil lipídico de los modelos experimentales	Pruebas o exámenes de laboratorio clínico, solicitadas, para determinar el estado del metabolismo de los lípidos	Pruebas de laboratorio que indicaran valores de Colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos en la química sanguínea de los modelos de ratones.	Exámenes de química sanguínea de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.	Triglicéridos:	66.96-136.14
				Colesterol:	32.67-65.53
				HDL:	12.48-32.22
				LDL	11.24-23.00 <sup>11</sup>

<sup>10</sup> Duke, 1997

<sup>11</sup> Fuentes *et al.*, 2008

## CAPITULO IV

## IV.DISEÑO METODOLÓGICO

### A. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio fue de tipo experimental, ya que se manipulo la variable de la decocción de la flor macho del ayote (*Cucurbita moschata*), la alimentación y otros aspectos relacionados con el control del medio en el que se llevó a cabo la investigación.

### B. POBLACIÓN Y MUESTRA

En la investigación fue necesario una población de 51 modelos de ratones hembras albinos suizos NIH del Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD).

Muestra: en el estudio no se seleccionó una muestra y se procedió a trabajar con la población total. Los ratones fueron divididos al azar de los cuales 15 animales se usaron en la prueba de toxicidad y 36 en el efecto del perfil lipídico, conformados en cada etapa de la siguiente forma:

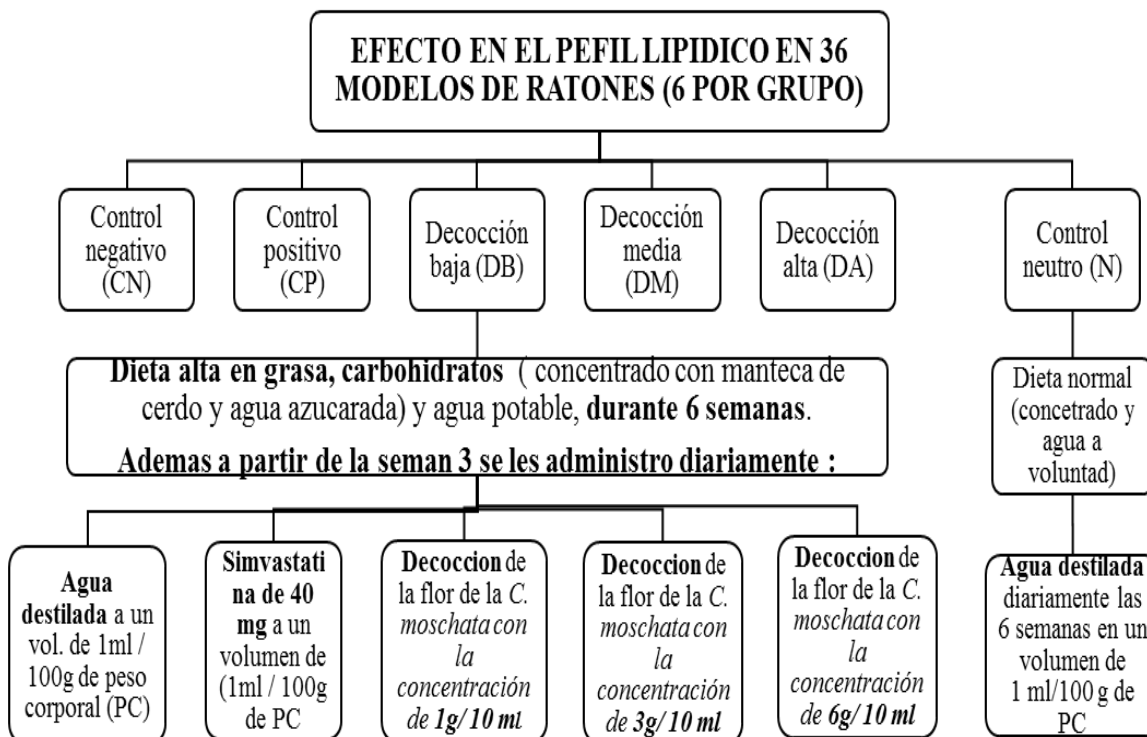
#### 1. Prueba de toxicidad oral aguda de 28 días

La prueba de toxicidad consistió en la administración diaria de la decocción de flor macho del ayote, la cual fue puesta a prueba durante un periodo de 28 días en tres grupos conformados por cinco animales, a continuación, se describen los grupos que se formaron:

- a. Control: al grupo se le administró por vía intragástrica agua destilada a un volumen 1 ml / 100 g del peso corporal, además de concentrado y agua a libre demanda.

- b. Tratamiento: se le proporciono concentrado y agua a libre demanda; además se administró por vía intragástrica la decocción de la flor del ayote la concentración más alta (6g / 10 ml) a un volumen de 1 ml / 100 g de peso corporal; posterior a los 28 días de prueba, los animales fueron sacrificados para realizar la respectiva necropsia.
- c. Centinela: el manejo de este grupo fue igual al grupo anterior, con la diferencia que los animales se mantuvieron con vida por 2 semanas más, después de finalizada la prueba de 28 días, con el objetivo de evaluar los posibles efectos secundarios de la sustancia administrada después de finalizar el periodo de estudio. Al terminar el periodo establecido se practicó la eutanasia y necropsia a cada animal (Apéndice 4).

## 2. Evaluación del efecto en el perfil lipídico



## **C. MÉTODO, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.**

### **1. Método investigación**

El método del estudio fue directo ya que se obtuvieron datos cuantitativos y cualitativos a través de un registro visual que fue efectuado en el momento en que ocurrieron los sucesos a los ratones, tanto en la prueba de toxicidad como en la evaluación del efecto en el perfil lipídico de la flor macho del ayote (*C. moschata*), además el estudio puso de manifiesto las causas condicionantes de dicho fenómeno.

### **2. Técnica de recolección de datos**

En esta investigación las técnicas que se utilizó para la recolección de los datos fueron las de observación y registro, que se llevó a cabo en condiciones de laboratorio y se hizo uso de una serie de instrumentos que facilitaron la información durante el proceso de recolección de datos.

### **3. Instrumentos de recolección de datos**

Los instrumentos que se utilizaron para la recolección de los datos fueron los siguientes: durante la prueba de toxicidad se utilizó exclusivamente el instrumento de observación con los criterios a evaluar en esa prueba como la apariencia del pelaje, piel, ojos, ataxia, parálisis y reacción al estímulo, convulsiones, respiración, diarrea, entre otros (Apéndice 1); para anotar los datos del efecto en el perfil lipídico de la decocción se usó la hoja de registro de química sanguínea de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL y glucosa (Apéndice 2); además se utilizó la hoja de registro de peso semanal de los ratones (Apéndice 3) y el instrumento de observación post mortem a nivel macroscópico del hígado (Apéndice 4).

También se hizo uso de un registro para el control de la ingesta de comida por grupo (Apéndice 5).

#### **D. MATERIALES Y MÉTODOS**

En el estudio de la toxicidad y la actividad hipolipemiente de esta especie vegetal, se utilizaron modelos de ratones albinos suizos NIH (National Institutes of Health), todos pertenecientes al Laboratorio de Experimentación Animal (LEA) de CENSALUD, con 5 a 6 semanas de edad y un peso corporal inicial aproximado de 21- 25 g, que se mantuvieron en condiciones de temperatura y humedad relativa controlada de  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y entre 50 -60% respectivamente, en un ciclo luz y oscuridad de 12/12 horas.

En los grupos formados se procedió a diferenciar a cada ratón con ácido pícrico para su identificación individual, y también fueron examinados previo a los ensayos para certificar su estado de salud. La alimentación fue a base de concentrado peletizado para roedores y agua a voluntad.

La sustancia de ensayo se administró por vía oral mediante una cánula intragástrica 19 G improvisada, el volumen administrado fue en una proporción de un 1 ml / 100 g de peso corporal por ratón.

##### **1. Preparación de dieta alta en grasa y carbohidratos**

Los ratones fueron alimentados con el concentrado de marca K. NINO (dieta usual), compuesto por 24% de proteína, grasa 5.8%, fibra 3.7 %, ceniza 6.1% y la humedad con un 13.5% en cada 100 g de producto.

La dieta se modificó para inducir dislipidemia, por lo que se añadió a cada 100 g de concentrado un 25% de grasa animal (cerdo); además se les brindó a libre demanda agua potable y agua azucarada a un 10%. La alimentación y el agua se cambió cada 48 horas,



también se pesaron los sobrantes del agua y el alimento que no consumieron los animales. (Apéndice 5).

## **2. Preparación de la dilución del medicamento**

Para el proceso de administración del medicamento fue necesario diluir la pastilla (Simvastatina en dosis de 40 mg) con agua destilada además del tensoactivo Polisorbato 20 conocido comercialmente como Tween al 20%, posteriormente se les administro a los ratones vía intragástrica por medio de una cánula 19 G improvisada.

La fórmula que se empleó para la administración del medicamento fue la siguiente:

$$\frac{100 \times \text{Peso promedio de animales}}{1 \text{ kg}}$$

## **3. Obtención y decocción del material vegetal**

La planta que se utilizó se obtuvo de un huerto familiar ubicado en el departamento de Sonsonate, el cual fue sembrado para fines de esta investigación. Luego se realizó la identificación del espécimen madre por parte de un biólogo del Jardín Botánico “La Laguna”, quien se encargó de certificar la muestra a través de un comprobante que fue entregado al grupo investigador. (Anexo 1).

La decocción es un proceso antiguamente muy popular que consiste en hacer hervir la parte de la planta en un líquido para ablandar la fibra orgánica, y disolver los jugos del cuerpo sometido al calor, con el fin de extraer sus principios hidrosolubles y termoestables de drogas crudas, pero en la preparación de la decocción de la flor del ayote no existe una receta específica, por lo cual se recomienda usar como referencia 5 a 10 gramos de material vegetal,

así mismo las cantidades pueden variar según las características particulares de cada persona. (Duke, 1997; Gennaro, 2003;).

Por lo antes mencionado, en el estudio se escogieron las cantidades de 1 g, 3 g y 6 g por cada 10 ml de agua, las cuales representaron las concentraciones baja, media y alta, respectivamente.

El procedimiento a seguir durante la preparación de la decocción fue: en un recipiente se colocó agua de grifo junto con las diferentes concentraciones de la flor macho del ayote (*C. moschata*) a fuego medio hasta que esta hervía, al llegar al punto de ebullición se procedía a retirar el recipiente del fuego. Luego se realizaba un filtrado de la decocción para retirar los restos físicos de la flor, dejando la solución reposar hasta que alcanzaba la temperatura ambiente y luego era administrada a los grupos experimentales ya establecidos. (Duke, 1997)

#### **4. Análisis de muestras bioquímicas**

Las muestras de sangre, posterior a la extracción se centrifugó a 3000 rpm durante 10 min para la obtención del suero con el cual se realizaron los exámenes de triglicéridos, colesterol, LDL, HDL y glucosa. En el procesamiento del suero se utilizó un kits de reactivos de laboratorio Siemens en un equipo automatizado Dimensión RxL Max analizador de química.

### **E. PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

#### **1. Toxicidad aguda oral de 28 días a dosis repetidas.**

En esta prueba se efectuó la observación de los animales en estudio en dos momentos, el primero, previo a la canulación de la decocción, para observar el comportamiento normal de los ratones y el segundo, posterior a la canulación, para identificar alguno de los parámetros que serán utilizados como indicadores de toxicidad. El primer día de la prueba de toxicidad se observó durante cuatro horas continuas ya que fueron de especial relevancia para el

estudio; en las siguientes canulaciones de la decocción se realizó por un tiempo mínimo de 30 minutos; durante este proceso se registró la ausencia o existencia de los signos clínicos realizados diariamente. También se hicieron mediciones de peso corporal de forma semanal desde el inicio de la prueba (antes de la administración de las sustancias), con la finalidad de evaluar posibles efectos.

Posteriormente fueron sacrificados por el método eutanásico de dislocación cervical, para realizar la necropsia donde se hicieron observaciones, así como mediciones de talla y peso de los órganos internos (a excepción del grupo centinela que se le permitió continuar vivas por dos semanas y se les realizó una medición más de peso corporal). Todos estos aspectos ayudaron a determinar si existía o no daños tóxicos de la sustancia en los animales experimentales.

## **2. Efecto en el perfil lipídico**

El tiempo de duración del experimento fue de seis semanas, en las cuales se proporcionó al grupo 3 una dieta normal en todo el estudio y a los grupos 1, 2, 4, 5 y 6 tuvieron una dieta hipercalórica de forma exclusiva durante las primeras dos semanas; a partir de la tercera semana se les brindó la dieta hipercalórica más el fármaco hipolipemiante (Simvastatina 40 mg) para el grupo 2 y las concentraciones baja, media y alta para los grupos 4, 5 y 6, respectivamente.

En cada semana se llevó el control del alimento consumido por los animales a prueba, para ello se estableció una porción de 100 g de concentrado para roedores y se pesó posteriormente el resto del alimento que no fue ingerido por los ratones al cabo de 48h.

Los parámetros a evaluar durante y después del periodo estipulado para el estudio fueron los siguientes:

- a. **Peso Corporal:** se tomó el peso de los animales en experimentación semanalmente, este dato fue consolidado en un instrumento previamente elaborado (Apéndice 3), con el objetivo de llevar un control desde el inicio de la prueba hasta la finalización de la misma.
- b. **Necropsia y evaluación macroscópica del órgano blanco:** luego de obtener la sangre que se utilizó para evaluar la química sanguínea, se procedió a sacrificar a todos los animales por el método eutanásico de dislocación cervical. Posteriormente se realizó una incisión para localizar y retirar el siguiente órgano: hígado. Se procedió a realizar las observaciones post-mortem cuenta nivel macroscópico, las cuales fueron las siguientes: superficie, consistencia y color, además de medir talla y peso a cada uno.
- c. **Química sanguínea:** al finalizar las seis semanas, se realizó las tomas de sangre a cada elemento, para el cual se realizó la extracción de la muestra por la vía del seno retro-orbital, con la finalidad de realizar las pruebas químicas correspondientes a esta actividad, entre las que se evaluó: LDL, HDL, Colesterol Total y Triglicéridos; las pruebas que se analizaron en el laboratorio del Hospital Nacional General y de Psiquiatría Dr. José Molina Martínez.

## **F. TABULACIÓN DE DATOS**

Una vez aplicado los instrumentos de recolección de la información, se procedió a realizar el tratamiento correspondiente para el análisis de los resultados obtenidos en la investigación, para ello se utilizó el programa IBM SPSS 21 y el Statgraphics Centurion XVI. Los datos fueron expresados en promedio  $\pm$  la desviación estándar.

## **G. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

A todos los resultados obtenidos en el estudio se les realizó una prueba de normalidad, específicamente la prueba de Shapiro-Wilk.

En el estudio de toxicidad, y en el estudio del efecto de la decocción en el perfil lipídico, especialmente en este último, se le hizo un análisis para muestras relacionadas (Oneway ANOVA) ya que ayudo en comparación de los datos provenientes de los 6 grupos y los demás resultados se sometieron a un análisis de muestras independientes (test post hoc de Tukey)

Los resultados de la evaluación de la actividad hipolipemiante se expresaron como el promedio de los valores  $\pm$  desviación estándar de la media (DEM) y se analizaron estadísticamente mediante un análisis de varianza de un factor (ANOVA one-way); para comparar las medias de los grupos, con el fin de determinar si existe evidencia estadística de que las medias de los grupos asociados eran significativamente diferentes, sin embargo para indicar cuál era la diferencia significativa entre las medias, se utilizó el test post hoc de Tukey de comparaciones múltiples, se consideró como diferencia significativa cuando valor  $p < 0,05$ , obteniendo un 95% de confiabilidad.

Luego de este procesamiento, se redactó la discusión de los resultados obtenidos y se procedió aceptar una de las hipótesis planteadas en el documento, para posteriormente formular las conclusiones de la investigación.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

En cada proyecto se deben tipificar los animales a utilizar, describiendo origen, cepa y cantidad, como así también los procedimientos a los que serán sometidos y la metodología seleccionada para la anestesia, la analgesia y la eutanasia.

También es necesario mencionar cuatro deberes fundamentales del científico que trabaja con animales de laboratorio y son: definir los propósitos que pueden legitimar el uso de las unidades de análisis, ejercer un control sobre los niveles de dolor que se producen, asegurar condiciones ideales de alojamiento y cuidados, y mantener transparencia y responsabilidad públicas de los profesionales implicados. Es preciso reconocer que toda forma de vida es un valor en sí mismo, que debe ser respetada y protegida. Para ello se tienen las siguientes consideraciones éticas (Montenegro, 2011):

- a. Definir y controlar las condiciones de mantenimiento de los animales en experimentación.
- b. Constatar que exista una probabilidad razonable de que los estudios que utilizan animales contribuyan de manera importante a la adquisición de conocimientos.
- c. Utilizar métodos estadísticos, modelos matemáticos y sistemas biológicos in vitro cuando sean apropiados para completar la experimentación animal y reducir así el número de los sujetos utilizados.
- d. Utilizar el animal mejor adaptado a la investigación en curso (especie, cepa, sexo, edad o peso) tomando en cuenta el grado sensorial y psíquico propio de cada especie.

En este estudio se tomaron en cuenta estas consideraciones éticas, ya que es preciso reconocer que toda forma de vida es un valor en sí mismo, que debe ser respetada y protegida.

Por ello se seleccionó a ratones de laboratorio de la especie (*Mus musculus*), que son los más utilizados en este tipo de investigaciones, debido al parentesco fisiológico con los humanos; se hizo uso únicamente de aquellos ejemplares que tuvieran 5 a 6 semanas después del destete y un peso inicial aproximado de 21- 25 g. Además se mantuvo a los modelos animales bajo las condiciones ambientales establecidas de temperatura y humedad controlada de  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y entre 50 -60% respectivamente, en un ciclo luz y oscuridad de 12/12 horas. Luego al finalizar el estudio, se sacrificaron los animales por el método eutanásico de dislocación cervical.

# **CAPITULO V**

## V. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

### A. RESULTADOS

#### 1. Toxicidad oral de 28 días a dosis repetidas

En la evaluación de la toxicidad de la sustancia se tomaron en cuenta las observaciones clínicas realizada diariamente a los modelos experimentales, el peso corporal obtenido semanalmente durante todo el estudio y la información de los órganos diana obtenida durante la necropsia.

##### a. Observaciones clínicas

Para esta prueba se realizaron observaciones clínicas diarias a los tres grupos de ensayo (control, tratamiento y centinela), durante el periodo experimental no se encontraron alteraciones en los parámetros toxicológicos observados en ninguno de los grupos, tales como la piel, ojos, membranas mucosas, ni variaciones a nivel de sistemas (respiratorio, circulatorio, nervioso central y autónomo) ni en la actividad somatomotora y patrones de comportamiento. (Ver apéndice 1).

##### b. Peso corporal

En la Tabla 4 se puede observar el peso corporal de los ratones experimentales en gramos, durante los 28 días de estudio no existieron diferencias significativas entre los valores promedio de los grupos control y tratamiento, aunque en el grupo centinela se muestra una diferencia significativa con respecto a los valores del grupo control. Además, se ve una tendencia al aumento del peso en todos los grupos, siendo más evidente en el grupo centinela quienes tuvieron dos semanas más de vida, el cual presentó un aumento considerable.



**Tabla 4.** Promedio de peso corporal de los ratones experimentales durante la prueba de toxicidad oral de 28 días a dosis repetidas de la decocción de la flor de *C. moschata* (ayote) a una concentración de 6 g/10 ml.

Grupo	Peso Inicial	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Peso Final	Aumento %	Valor P.
Control	25.02 ± 0.92	21.78 ± 2.49	23.50 ± 4.58	24.40 ± 2.66	25.58 ± 1.05	2.26 ± 3.13	
Tratamiento	25.15 ± 0.58	23.50 ± 1.55	25.12 ± 1.14	25.27 ± 1.22	25.47 ± 0.88	1.32 ± 3.82	0.696
Centinela	26.26 ± 26.26	23.38 ± 1.67	26.30 ± 1.46	27.86 ± 1.51	29.38 ± 1.47	11.92 ± 4.03	0.003*

\* Los valores se expresan en promedio ± desviación estándar,  
 \* Las diferencias significativas (\*) se expresan cuando el valor P<0.05 obtenido mediante test post hoc de Tukey.

### c. Necropsia

En esta revisión no se reportaron alteraciones macroscópicas en cuanto a superficie, color o consistencia, al comparar los órganos de los grupos tratamiento y centinela con lo que respecta al grupo control.

Sin embargo, en cuanto al peso de órganos (Tabla 5) se encuentra una diferencia significativa de peso del corazón del grupo centinela, otra significación en el peso del riñón derecho de los grupos tratamiento y centinela. Asimismo, en el grupo centinela se presenta significación en el riñón izquierdo y el intestino delgado.

**Tabla 5.** Promedio de peso de órganos de los ratones durante la prueba de toxicidad oral de 28 días a dosis repetidas de la decocción de la flor de *C. moschata* (ayote) a una concentración de 6 g/10 ml.

Órgano	Grupo	Promedio ± D. S	Valor P.
Hígado	Control	1.31 ± 0.10	
	Tratamiento	1.51 ± 0.20	0.105
	Centinela	1.58 ± 0.32	0.116
Corazón	Control	0.11 ± 0.00	
	Tratamiento	0.12 ± 0.01	0.798
	Centinela	0.14 ± 0.01	0.025*
Pulmones	Control	0.17 ± 0.03	
	Tratamiento	0.16 ± 0.05	0.814
	Centinela	0.16 ± 0.03	0.933
Riñón Derecho	Control	0.18 ± 0.00	
	Tratamiento	0.22 ± 0.01	0.003*
	Centinela	0.22 ± 0.01	0.001*
Riñón izquierdo	Control	0.18 ± 0.01	
	Tratamiento	0.21 ± 0.03	0.156
	Centinela	0.23 ± 0.02	0.003*
Estomago	Control	0.38 ± 0.12	
	Tratamiento	0.39 ± 0.04	0.774
	Centinela	0.62 ± 0.24	0.08
Bazo	Control	0.14 ± 0.05	
	Tratamiento	0.21 ± 0.08	0.252
	Centinela	0.23 ± 0.17	0.306
Intestino delgado	Control	1.86 ± 0.04	
	Tratamiento	2.00 ± 0.05	0.103
	Centinela	2.24 ± 0.10	0.000*
Intestino grueso	Control	1.02 ± 0.04	
	Tratamiento	0.89 ± 0.05	0.087
	Centinela	0.88 ± 0.13	0.109

\* Los valores se expresan en promedio ± desviación estándar,

\* Las diferencias significativas (\*) se expresan cuando el valor  $P < 0.05$  obtenido mediante test post hoc de Tukey.

## 2. Efecto en el perfil lipídico

### a. Peso corporal e ingesta de alimento

En la Tabla 6 se encuentra el peso corporal inicial y el final de los seis grupos en gramos con el respectivo aumento porcentual, en este último se aprecia que los grupos con diferencias significativas fueron el control positivo, el de la decocción baja, media y alta. Referente al consumo de alimento en gramos, se presentaron diferencias significativas en la ingesta del control neutro y el de la decocción alta.

**Tabla 6.** Promedios del peso corporal inicial, final, aumento porcentual e ingesta de comida de los ratones experimentales durante la prueba del efecto hipolipemiante.

	CN (G.1)	CP (G.2)	N (G.3)	DB(G.4)	DM(G.5)	DA(G.6)
Peso corporal inicial (g)	24.72 ± 0.89	23.51 ± 1.84	23.42 ± 0.84	26.07 ± 1.18	26.10 ± 2.31	26.25 ± 1.23
Peso corporal final (g)	29.07 ± 1.53	26.25 ± 1.87	27.42 ± 1.68	27.42 ± 1.59	26.95 ± 2.51	28.04 ± 1.38
Aumento peso porcentual (%)	15.05	9.57*	13.90	6.81*	9.33*	6.07*
Promedio de Ingesta de Comida (g)	87.16 ± 20.23	75.03 ± 31.78	179.66 ± 16.44	106.51 ± 23.07	119.91 ± 36.47	121.91 ± 19.14

\* Los valores se expresan en promedio ± desviación estándar,

\* Las diferencias significativas (\*) se expresan cuando el valor  $P < 0.05$ , obtenido mediante test post hoc de Tukey.

### b. Órgano diana (hígado)

En la necropsia se obtuvo el peso del hígado, como se observa en la Tabla 7, no se presentaron diferencias significativas en el peso del órgano de los grupos experimentales.

**Tabla 7.** Promedio de peso del hígado obtenido durante la necropsia de los ratones experimentales en la evaluación del efecto hipolipemiante.

	CN (G.1)	CP (G.2)	N (G.3)	DB(G.4)	DM(G.5)	DA(G.6)
Peso de hígado (g)	1.28 ± 0.20	1.24 ± 0.13	1.16 ± 0.13	1.36 ± 0.13	1.30 ± 0.27	1.32 ± 0.07

\* Los valores se expresan en promedio ± desviación estándar,

\* Las diferencias significativas (\*) se expresan cuando el valor  $P < 0.05$ , obtenido mediante test post hoc de Tukey.

### c. Química sanguínea

Posteriormente, con las muestras de sangre de los grupos en estudio, se procedió a realizar el análisis de lípidos sanguíneos, los resultados obtenidos se muestran a continuación en las tablas 8 y 9.

En esta Tabla 8 se observa que los grupos que presentan diferencia significativa en colesterol total son los grupos 3, 4, y 5; referente a los resultados de triglicéridos los grupos que tienen significancia son los grupos de las decocciones baja y media, y el único grupo que presentó significancia en los niveles de HDL fue el de la decocción baja.

**Tabla 8. Resultados de exámenes de química sanguínea**

Examen	CN (G.1)	CP (G.2)	N (G.3)	DB (G.4)	DM (G.5)	DA (G.6)
<b>Colesterol</b>	155.33±29.14	144.67±13.57	81.75±14.24 *	29.50±4.79*	84.00±8.00*	137.67±14.0.1
<b>Triglicéridos</b>	220.00±20.66	207.33±28.81	162.00±39.3 9	110.75±43.84 *	98.50±17.36 *	218.00±29.10
<b>HDL</b>	90.50±9.29	112.67±21.73	109.50±4.93	23.75±11.26*	74.33±3.05	119.00±7.00

\*Los valores se expresan en promedio ± desviación estándar,

\*Las diferencias significativas (\*) se expresan cuando el valor  $P < 0.05$ , obtenido mediante test post hoc de Tukey.

En la Tabla 9, se observa los promedios de los 6 grupos experimentales en el examen de glucosa, donde los grupos de la decocción baja, media y alta presentaron relevancia significativa.

**Tabla 9. Resultados de glucosa en sangre**

Examen	CN (G.1)	CP (G.2)	N (G.3)	DB (G.4)	DM (G.5)	DA (G.6)
Glucosa	135.00±13.89	136.67±23.75	85.00±8.16	67.75±8.01*	67.75±14.86*	60.50±7.76*

\*Los valores se expresan en promedio ± desviación estándar,

\*Las diferencias significativas (\*) se expresan cuando el valor  $P < 0.05$ , obtenido mediante test post hoc de Tukey.

## B. DISCUSIÓN

Se evaluó tanto la toxicidad y el efecto en el perfil lipídico de la decocción de la flor de *C. moschata* (ayote) en ratones de laboratorio hembra, con la finalidad de identificar los efectos tóxicos que podría generar las dosis repetidas de la sustancia de prueba. Además, como indican Gámez y Más (2007), este tipo de ensayos tienen como propósito obtener información para la selección de los niveles de dosis que serán empleados en posibles estudios subsecuentes para evitar que existan efectos adversos, en este caso precedió a una investigación sobre la actividad hipolipemiente.

En lo referente a la toxicidad de la planta en estudio, se puede mencionar que los animales no mostraron signos, ni síntomas que indiquen efectos de toxicidad; ya que estos no modificaron la conducta, no reportaron alteraciones macroscópicas en los órganos evaluados y no hubo defunciones en los grupos experimentales, los cuales funcionan como biomarcadores toxicológicos según Jiménez y Kuhn (2009).

Sin embargo se presentaron algunas variaciones en el peso corporal de los animales durante el tiempo de exposición a la sustancia, esto debido a que las pruebas de toxicidad se caracterizan por una disminución de la ingesta de alimentos en los primeros días del estudio, producto del estrés generado al administrar sustancias tóxicas; además el cuerpo moviliza reservas energéticas para enfrentar la actividad metabólica incrementada que acompaña los procesos de desintoxicación (Infante *et al.*, 2001), quien también añade que, posteriormente se aumenta el consumo de comida para reponer el peso perdido y para la regeneración de tejido; tal fue el caso en todos los grupos especialmente en el centinela, los cuales tuvieron un consumo mayor de la dieta. Por todo lo anterior mencionado, no se puede afirmar que esta variación de peso corporal fue causada por la sustancia en estudio, debido a que el grupo control (agua destilada), se comportó de manera similar.

En cuanto al peso de los órganos Höfle en 2007, explica que los cambios en el tamaño, forma, superficie, color, consistencia y peso; determinan la presencia de daños toxicológicos, igualmente Kumar *et al.*, (1997) expone que la hinchazón celular es la primera manifestación de casi todas las formas de lesión en las células, considerando el órgano en su totalidad, porque cuando afecta a muchas células, causa una cierta palidez, también presenta un aumento de la turgencia y en el peso corporal, por lo que al no observarse daños físicos de ninguna índole en el examen físico realizado a los órganos de los animales en experimentación; se puede afirmar que el aumento de peso de algunos órganos como el corazón, hígado, riñones e intestino delgado en el grupo centinela, posiblemente no se debe a una reacción tóxica, sino al significativo aumento del peso corporal, que propició el aumento en los órganos; además este grupo tuvo dos semanas más de vida, sin que se le administrara alguna sustancia (Fuentes & Candela, 2003), existiendo una influencia significativa del peso corporal y la edad de los roedores en el peso de los órganos.

Para la evaluación del efecto en el perfil lipídico de la decocción de flor macho de ayote (*C. moschata*), se realizaron diferentes tipos de pruebas en las que se incluyen; peso corporal,

peso y evaluación macroscópica del órgano blanco (hígado) y análisis de la química sanguínea con perfil lipídico, esto con la finalidad de verificar el efecto de esta planta considerada etnobotánicamente como medicinal, y que ha sido empleada desde hace mucho tiempo. Por ello, tal como afirman (Morales *et al.*, 2016) es necesario validar estos conocimientos, mediante estudios científicos sistematizados.

Al observar los resultados en el peso corporal de los animales experimentales, se obtuvo una ganancia porcentual normal, que se ve reflejado en el registro del peso corporal realizado durante el estudio y especialmente en el aumento porcentual, donde se observa que los grupos 2, 4, 5, y 6 fueron los que no presentaron una ganancia significativa. De acuerdo a lo esperado y tal como manifiesta Díaz (2012), que el incremento en el consumo calórico diario por encima del gasto calórico (balance energético positivo) promoverá un aumento en el peso corporal.

Respecto al peso del hígado, no se encontraron diferencias significativas, pese a que algunos grupos experimentales consumieron una dieta alta en grasa y carbohidratos simples, lo que pudo propiciar el almacenamiento de grasa en dicho órgano, sin embargo, la grasa almacenada en el hígado no tiene como indicador el peso total del órgano, sino que el porcentaje de este peso proveniente de la grasa, como indica Sahuquillo en 2017, se considera patológico únicamente cuando el peso de la grasa supera el 5% del peso total de este; además en las observaciones realizadas al órgano durante la necropsia solo se identificaron cambios en la coloración.

Es importante mencionar que a pesar de tener un grupo control positivo, al cual se le administró el fármaco Simvastatina a dosis de 40 mg/kg de peso corporal diariamente a partir de la tercera semana de la investigación, los resultados no demostraron efectividad en la disminución del perfil lipídico; lo anterior, podría deberse a la baja predictibilidad de eficacia que muestran el grupo farmacológico de las Estatinas en los modelos animales (Krause *et al.*,

1998), como muestra Erkkilä *et al.*, (2005) la dosis médica de Simvastatina recomendadas para humano no funcionó en grupos experimentales, ya que en dicho estudio los animales con mejores resultados del efectos del medicamento fueron los que recibieron dosis mayores que las que se recomiendan en personas.

En lo referente a los niveles de colesterol y triglicéridos, que son los elementos más importantes en el diagnóstico de una dislipemia; los resultados de laboratorio en este estudio reflejaron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos y colesterol en los grupos con decocción baja y media, mientras que la decocción alta no presentó ninguna diferencia respecto al grupo control negativo, datos similares se obtuvieron en el estudio realizado por Suárez *et al.* en el 2010 donde la dosis alta no presentó el efecto esperado, debido a una sobresaturación de los componentes activos sobre el sustrato. Por lo que las dosis altas no necesariamente siempre son las más efectivas.

Además, como explica Armijo *et al.* (2003) el efecto depende de la concentración de la sustancia en el área de absorción y si se encuentra en equilibrio con la concentración del plasma, ya que de esta forma facilita el paso de las sustancias a través de la membrana mediante la difusión pasiva, que puede ser realizada a mayor velocidad que el transporte activo. En cuanto a la velocidad de absorción, la cual depende del número de moléculas que existe en la sustancia y la constante de absorción, disminuye cuando la concentración de moléculas es muy alta, dificultando la absorción de lo administrado, su biodisponibilidad se verá alterada y por lo tanto no estará biodisponible para acceder en su totalidad a los tejidos y producir el efecto previsto.

El efecto hipolipemiente producido por las concentraciones baja y media podrían deberse a las propiedades fitoquímicas presentes en la familia de las Cucurbitáceas como las saponinas y taninos, que a nivel intestinal estos componentes forman micelas con el colesterol,



impidiendo su absorción. Siendo útil para la su reducción y también para los triglicéridos en la sangre. (Milgate & Roberts, 1995; Arroyo *et al.*, 2007; Espinosa *et al.*, 2008).

Además están los flavonoides que son metabolitos que normalmente se encuentran en esta familia de plantas y los cuales poseen una acción antioxidante, en donde se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidroxilo y superóxido, especies altamente reactivas implicadas en el inicio de la cadena de peroxidación lipídica y se ha descrito su capacidad de modificar la síntesis de eicosanoides, de prevenir la agregación plaquetaria (efectos antitrombóticos) y de proteger a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación y la prevención de la placa de ateroma (Martínez *et al.*, 2002), que es la degeneración de las paredes de las arterias debido a la formación de placas grasas y tejido de cicatrización.<sup>12</sup>

En el estudio también se intentó evaluar las lipoproteínas de alta y baja densidad, ya que ambas son de importancia para este tipo de estudios, sin embargo, en este caso el equipo no logro leer los valores de las de baja densidad, debido a que en estos modelos animales existe predominio de las de alta densidad, para el transporte de lípidos en el torrente sanguíneo, ya que carecen del receptor de este tipo de lipoproteínas (Joven *et al.*, 2006).

En el caso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), solo se obtuvo una diferencia significativa en los valores en el grupo 4, que pertenece al grupo con decocción baja, lo cual podría deberse a la relación que tiene el colesterol total y el HDL, por lo cual, si el colesterol total es muy bajo, de igual modo bajan los niveles de HDL, pero aun así estas predominan en el torrente sanguíneo de los animales (Acevedo *et al.*, 2012).

Adicionalmente a este estudio, se realizó una evaluación de los niveles de glucosa, de los cuales se obtuvieron diferencias significativas en los grupos 4, 5 y 6, que corresponden a los

---

<sup>12</sup> Diccionario de Oxford Complutense

grupos tratados con las decocciones de la flor de ayote (*C. moschata*). Indicando para tales grupos un descenso en los niveles de glucosa; el efecto podría estar relacionado a la capacidad antioxidante de los flavonoides, los cuales pueden unirse a polímeros biológicos, (tales como enzimas, transportadores de hormonas, ADN y azúcares, las dos últimas según Martínez Flórez *et al.*,(2002) pueden unirse al Carbono 3 y con menor frecuencia al Carbono 7 del anillo A. Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, entre otras.

# **CAPITULO VI**

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### A. CONCLUSIONES

1. La decocción obtenida a partir de la flor macho de *C. moschata* (ayote) en la concentración en estudio (6 g/10 ml), presenta un margen de seguridad considerable y aparentemente carece de toxicidad en los ratones utilizados para este estudio.
2. Se acepta la hipótesis alterna planteada en el estudio, ya que la decocción de la flor macho de *C. moschata* (ayote) en las concentraciones baja (1 g/10 ml) y media (3 g/10 ml), presentaron una eficacia considerable en la disminución de los niveles de colesterol total y triglicéridos a las condiciones experimentales antes expuestas.
3. El grupo de la concentración alta (6 g/10 ml) no presentó ningún efecto en el control de lípidos sanguíneos.
4. No se realizó la comparación del efecto de la decocción de la flor macho de *C. moschata* (ayote) con los valores obtenidos por el grupo con Simvastatina, ya que la dosis administrada en este estudio no funcionó en los ratones.
5. No se logró obtener los resultados de química sanguínea de LDL de ninguno de los grupos en estudio, por ello se desconoce el efecto de la decocción en los niveles de estas lipoproteínas.
6. Secundario a la investigación se encontró que la decocción de la flor macho de *C. moschata* (ayote) parece tener un efecto hipoglucémico, esto debido a los resultados obtenidos en los exámenes de la glucosa en sangre en todos los grupos tratados.

## B. RECOMENDACIONES

1. En las investigaciones experimentales hay que tomar siempre en cuenta utilizar ratones de ambos sexos para verificar si los resultados podrían variar, es por ello que se aconseja que se realice esta investigación del efecto hipolipemiente de la flor *C. moschata* en ratones machos.
2. Es importante que se le dé continuidad a este estudio por medio de pruebas más específicas, para identificar si la capacidad de la actividad hipolipemiente de la decocción de la flor de *C. moschata* (ayote) es eficaz en los seres humanos.
3. Dado que en el presente estudio no se restringe el consumo de alimentos en el grupo neutro, se recomienda proporcionar la misma cantidad de alimentos en todos los grupos experimentales, con el fin de obtener un mejor control en la dieta de los animales.
4. Ya que en este caso las concentraciones de la flor de ayote fueron baja y media (1-3 g/10 ml) en disminuir el perfil lipídico y no la concentración alta, se recomienda q se use otras concentraciones como son 4 y 5 g/10ml.
5. Debido a que en este estudio no funcionó la dosis del fármaco de referencia (Simvastatina 40 mg), para disminuir colesterol total y triglicéridos en ratones se recomienda que en futuros estudios se administre una dosis diferente a la que se utilizó en este estudio.
6. Sería aconsejable que se realizará un estudio del efecto hipoglucemiante exhaustivo de la flor de *C. moschata*, para verificar si en realidad tiene la capacidad de disminuir los niveles de glucosa en sangre.

## BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades no transmisibles. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>
2. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Sobre América Latina y el Caribe. Disponible en: <http://www.latinamerica.undp.org/content/rblac/es/home/regioninfo.html>
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Plan de Acción para la Prevención y Control de las ENT en las Américas 2013-2019. 2014. Disponible en: [http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11275&Itemid=41590&lang=es](http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11275&Itemid=41590&lang=es)
4. Ministerio de Salud (MINSAL). Encuesta nacional de enfermedades crónicas no transmisibles en población adulta de El Salvador. 2015. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv/20-03-2017-minsal-presenta-encuesta-nacional-de-enfermedades-cronicas-no-transmisibles-en-adultos/>
5. Vindas CA. Fármacos hipolipemiantes. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica [Internet]. 2013 [Citado 19 de abril 2017]; Vol.70: 529 – 537págs. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133z.pdf>
6. Arroyo J, Raez E, Rodríguez M, Chumpitaz V, Burga J, De la Cruz W, *et al.* Reducción del colesterol y aumento de la capacidad antioxidante por el consumo crónico de maíz morado (*Zea Mays L*) en ratas hipercolesterolémicas. Scielo Peru [Internet]. 2007 [Citado 15 de abril 2017]; Vol.24 n.2. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S172646342007000200010](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342007000200010)
7. Perez RM, Muñiz A, Gómez Y, Bautista E. Antihyperglycemic, Antihyperlipidemic and Antiglycation Effects of *Byrsonima crassifolia* Fruit and Seed in Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Plant Foods for Human Nutrition [Internet]. 2010 [Citado 22 marzo 2017]; Volumen 65: 350-357 pág. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20734144>

8. Asgary S, Moshtaghian SJ, Setorki M, Kazemi S, Rafieian-kopaei M, Adelnia A *et al.* Hypoglycaemic and hypolipidemic effects of pumpkin (*Cucurbita pepo L.*) on alloxan-induced diabetic rats. AJPP [Internet]. 2011 [Citado 22 marzo 2017]; Volumen 5: 2620-2626 págs. Disponible en: <http://www.academicjournals.org/journal/AJPP/article-abstract/290D27E36956>
9. Ebojele FO, Oraith IS. The effect of ethanolic seed extract of *Cucurbita maxima* on lipid profile in wistar rats fed on normal and high fat diet. AJOL [Internet]. 2016 [Citado 25 de marzo 2017]; Vol. 15: 68-75 págs. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/abs/article/view/143879>
10. Juarez X, García G, Corral E, Román R, Hernández E. Efecto de la *Cucurbita ficifolia* sobre marcadores de daño hepático en células HepG2. Agavesp [Internet]. 2013 [Citado 20 de marzo 2017]; Volumen 9: 92 pág. Disponible en: <https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/productos/6212/agavesp.pdf>
11. Lira R, Montes S. Cucurbits, uses and nutritional value. Purdue University [Internet]. [Citado 10 de mayo 2017]. Disponible en: <https://www.hort.purdue.edu/newcrop/1492/cucurbits.html>
12. Contreras NE, Santos OA. Determinación del Análisis Bromatológico Proximal y Fotoquímico Preliminar de Los Extractos Acuósos Y Etanólicos De Inflorescencia de *Calathea Allouia* (Aubl.) Lindl. (Chufle), frutos de *Bromelia Karatas* (Piñuela) y Flor de *Cucurbita Pepo L.* (Flor de Ayote). San Salvador: Universidad de El Salvador. 2012 [Citado 4 abril 2017]. 23, 37-38, 93-97 Págs. Disponible en: [http://ri.ues.edu.sv/1929/1/FLOR de Cucurbita pepo L. \(FLOR DE AYOTE\).pdf](http://ri.ues.edu.sv/1929/1/FLOR%20de%20Cucurbita%20pepo%20L.%20(F%20LOR%20DE%20AYOTE).pdf)
13. Organización Mundial de la Salud (OMS). "Epidemias mundiales desatendidas: tres amenazas crecientes". Informe sobre la salud en el mundo: 2003. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2003/en/Chapter6-es.pdf>
14. Organización Mundial de la Salud (OMS). Projections of mortality and burden of disease to 2030. Ginebra: 2007. Disponible en:

[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_part3.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part3.pdf)

15. Morgado B, Madariaga YG, Román RE, Toledo DB *et al.* Evaluación del potencial hipolipemiante de *Cymbopogon citratus* S. en un modelo de hiperlipidemia aguda. Scielo [Internet]. 2015 [Citado 28 marzo 2017]; Vol.19 no.1. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432015000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432015000100002)
16. Bilal R, Zakaria M, Usman A, Zia A. Comparison of simvastatin with *Eugenia Jambolana* fruit pulp in their effects on Alanine Transferase, Aspartate Aminotransferase and Creatinine Phosphokinase levels of hyperlipidaemic rats.[Internet]. 2011 [Citado 28 marzo 2017]; JPMA 61: 1190; 2011. Disponible en: <http://www.jpma.org.pk/PdfDownload/3183.pdf>
17. Suanarunsawat T, Ayutthaya WD, Songsak T, Rattanamahaphoom J. Anti-lipidemic actions of essential oil extracted from *Ocimum sanctum* L. leaves in rats fed with high cholesterol diet [Internet]. 2008 [Citado 29 marzo 2017]; J ApplBiomed 7: 45–53, 2009 ISSN 1214-0287: Disponible en: [http://jab.zsf.jcu.cz//7\\_1/thamolwan.pdf](http://jab.zsf.jcu.cz//7_1/thamolwan.pdf)
18. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper Bioquímica ilustrada. 28° Edición. México: McGraw-Hill; 2010.
19. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principios de Farmacología: Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 3° Edición. España: Wolters Kluwer. 2012.
20. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause Dietoterapia. 13° Edición. España: Elsevier. 2013.
21. McConell TH, Hull KL. El cuerpo humano, forma y función: fundamentos de anatomía y fisiología. 1° Edición. España: Wolters Kluwer. 2012.
22. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 11° Edición. España: Elsevier. 2006.
23. Fernández WR, Castro ZB, Lucca M, Ruano A, Barceló MG, Cervantes MR *et al.* El 1, 2, 3 de la experimentación con animales de laboratorio. Redalyc [Internet]. 2016.



- [Citado 25 julio 2017]. Vól 33 (2), pág. 288-299. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/363/36346797015.pdf>
24. Parker M. Bi methodology of the Mouse. The University of Iowa [en línea]. 2002. [Fecha de acceso 27 de abril 2017]. URL disponible en: <http://research.uiowa.edu/animal/?get=mouse>
  25. Beery AK, Zucker I. Sex Bias in Neuroscience and Biomedical. Elsevier [Internet]. 2011[Citado 1 de agosto 2017]. Vol 35, Pág. 565-572. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3008499/>
  26. Kararli TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. Biopharmaceutics & Drug Disposition [Internet]. 1995 [Citado 5 de agosto 2017]. Vol. 16, 351-380pag. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdd.2510160502/epdf>
  27. Karasov WH, Douglas AE. Comparative Digestive Physiology. Pubmed[Internet].2013 [Citado 8 de agosto 2017].Páginas 741-783. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4458075/>
  28. Reactome. Mus musculus: metabolism. Disponible en: <http://reactome.org/PathwayBrowser/#/R-MMU-1430728>
  29. Laboratorio de Experimentación Animal (LEA), Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD). PRONC-NT-002. Procedimiento normalizado de trabajo. Vías de administración y toma de muestras (rata y ratón) 2010. Universidad de El Salvador.
  30. Fernández O, García AC, Torres A, Castillo R. Revista de Endocrinología y Nutrición [Internet]. 2008 [Citado 19 de abril 2017]; Vol. 16, No. 3. Disponible en:<http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2008/er083e.pdf>
  31. Velázquez L, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M, Portalés A. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica [Internet]. 18<sup>a</sup> edición. Buenos aires: Ed. Médica Panamericana; 2008 [Citado 15 de abril 2017]. Disponible en:<https://books.google.com.sv/books?id=BeQ6D40wTPOC&pg=PA466&dq=farm>

- aco+hipolipemiantes&hl=es-#v=onepage&q=farmacolo%20hipolipemiantes&f=false
32. Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Cambios importantes en la etiqueta de seguridad de los medicamentos para reducir el colesterol conocidos como Estatinas. Estados Unidos, 2012. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm294600.htm>
  33. Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Cómo controlar el colesterol con Estatinas. Estados Unidos, 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293980.htm>
  34. Garcia F. Tema 21 (8): Familia Cucurbitáceas, Universidad Politécnica de Valencia. [Citado 6 de abril 2017]. Diapositivas 6-9, 16-19. Disponible en: <http://www.euita.upv.es/VARIOS/BIOLOGIA/Temas%20PDF/Cucurbit%C3%A1lc>
  35. Rajasree R, Sibi P, Femi F, Helen William. Phytochemicals of Cucurbitaceae Family – A Review. IJPPR (Internet), 2016. [Citado 16 junio 2017]. Disponible en: <http://impactfactor.org/PDF/IJPPR/8/IJPPR,Vol8,Issue1,Article19.pdf>
  36. Fontan-Candela L. Las saponinas y la botánica. rjb.csic.es. [Citado 11 de abril 2017]: pág. 509. Disponible en: [http://www.rjb.csic.es/jardinbotanico/ficheros/documentos/pdf/anales/1958/Anales\\_15\(1\)\\_501\\_521.pdf](http://www.rjb.csic.es/jardinbotanico/ficheros/documentos/pdf/anales/1958/Anales_15(1)_501_521.pdf)
  37. Díaz LN. Interacciones moleculares entre plantas y microorganismos: saponinas como defensas químicas de las plantas y su tolerancia a los microorganismos. Una revisión. Redalyc [Internet]. 2009. [Citado 1 de julio de 2017]. 1(2): pp 35-37. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1792/179214945004.pdf>
  38. Üstündağ Ö, Mazza G. Saponins: Properties, Applications and Processing. Critical Reviews in Food Science and Nutrition [Internet]. 2007. [Citado 1 de julio de 2017]. 47(3): Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/10408390600698197?scroll=top&needAccess=true>

39. Milgate J, Roberts D. The nutritional & biological significance of saponins. ELSEVIER. [Citado 16 abril 2017], Volumen 15. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/027153179500081S>
40. Espinosa VM, Contreras AG, Herrera JG, Álvarez AG, Estrada SG, Cortes MM; Efecto del Extracto de *Yucca Schidigera* en el Perfil Bioquímico Y Hemático de Cerdos En Crecimiento y Engorde. Redalyc.org. [Citado 15 abril 2017], volumen 18, pág. 54. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/959/95918109/index.html>
41. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras J, Tuñón M. Nutrición Hospitalaria, Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. 2002, [Citado 18 junio 2017] pág. 271-271. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3338.pdf>
42. Cartaya O, Reynaldo I. Flavonoides: características químicas y aplicaciones. Redalyc [Internet]. 2001. [Citado 1 de julio de 2017]. 22(2): pp 5-14. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1932/193215009001.pdf>
43. Real Academia Española (RAE). Diccionario de la lengua española. tricentenario ed. Madrid; Actualización 2017, Tanino. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=Z5QrGtH>
44. Nakamura Y, Tonogai Y. Effects of grape seed polyphenols on serum and hepatic lipid contents and fecal steroid excretion in normal and hypercholesterolemic rats. J HealthSci. 2002; [Citado 29 julio 2017] pp 1. Disponible en: [http://jhs.pharm.or.jp/data/48\(6\)/48\\_570.pdf](http://jhs.pharm.or.jp/data/48(6)/48_570.pdf)
45. Lira R, Jiménez CR, Alvarado JL, Rodriguez I, Castrejon J, Mariani AD. Diversidad e importancia de la familia Cucurbitaceae en México. Researchgate, January 1998, [Citado 12 abril 2017], pág. 50-52. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/26471514\\_Diversidad\\_e\\_importancia\\_de\\_la\\_familia\\_Cucurbitaceae\\_en\\_Mexico](https://www.researchgate.net/publication/26471514_Diversidad_e_importancia_de_la_familia_Cucurbitaceae_en_Mexico)
46. Cuéllar E. Amigo de la Familia Productora, Cultivo de Ayote. JICA [Internet]. 2011 [Citado 12 de mayo 2017]; Edición 7: 6 Pág. Disponible en: [https://www.jica.go.jp/project/elsalvador/0603028/pdf/sidia/sidiamagazine\\_2011\\_09.pdf](https://www.jica.go.jp/project/elsalvador/0603028/pdf/sidia/sidiamagazine_2011_09.pdf)

47. Universidad Alberto Masferrer. Estudio de Plantas Alimenticias Consumidas por la Población del Área Metropolitana de San Salvador AMSS- y Municipios Aledaños. 7, ( 22), 14-15.
48. Sistema de Información de Organismos Vivos Modificados (SIOVM). Proyecto GEF-CIBIOGEM de Bioseguridad. CONABIO, Auyama *Cucurbita moschata*, pág. 1-2, 8, [Citado 14 de abril 2017]. Disponible en: [http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/bioseguridad/pdf/20835\\_especie.pdf](http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/bioseguridad/pdf/20835_especie.pdf).
49. Missouri Botánica Garden. *Cucurbita moschata*. [Citado 6 de abril 2017] Disponible en: <http://www.missouribotanicalgarden.org/PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?kempercode=e451>
50. Salmerón CA, Rosales JR. "Estudio Gastronómico Y Nutricional de Frutas Y Hortalizas Salvadoreñas" (Tesis) San Salvador, Universidad José Matías Delgado. Disponible en: <http://webquery.ujmd.edu.sv/siab/bvirtual/BIBLIOTECA%20VIRTUAL/TESIS/04/IAL/ADTESAE0001253.pdf>
51. Departamento de Desarrollo Regional. Consejo Nacional de Planificación y Coordinación Económica (CONAPLAN) del Gobierno de El Salvador. Capítulo 4, Zonas Agrícolas de Cultivo Intenso, 6-9 uso actual de la tierra 4, 1974, [Citado 7 mayo 2017]. Disponible en: <http://www.oas.org/dsd/publications/Unit/oea34s/ch048.htm#TopOfPage>
52. Duke J. La farmacia natural [Internet]. vol. 1. Estados Unidos: ed. RODALE, [Citado 20 de abril 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.sv/books?id=QXPS6H6TleYC&pg=PA23&dq=decoccion+farmaceutica&hl=>
53. Gennaro A. Remington Farmacia, [Internet] Vol. 1, 20<sup>a</sup> edición. Buenos aires: Ed. Médica Panamericana, [Citado 16 de abril 2017]. Disponible en: [https://books.google.com.sv/books?id=Av4IIsyHqcC&pg=PA873&dq=definicion+infusion&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwiMnpvzj\\_jSAhUJ64MKHd38D1YQ6AEIRDAH#v=onepage&q=definicion%20infusion&f=false](https://books.google.com.sv/books?id=Av4IIsyHqcC&pg=PA873&dq=definicion+infusion&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwiMnpvzj_jSAhUJ64MKHd38D1YQ6AEIRDAH#v=onepage&q=definicion%20infusion&f=false)

54. Montenegro S, Gayol M, Tarrés M. Aspectos éticos de la investigación con animales. Rev. Méd. Rosario [Internet]. 2011 [Citado 9 abril 2018]; Vól. 77: 69-74 Págs. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/deb3c2Montenegro%20Etica%20de%20la%20Experimentaci%C3%B3n%20con%20Animales.pdf>
55. Gámez R, Mas R. Aspectos generales de los estudios toxicológicos preclínicos más empleados [Internet]. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2007 feb 6 [citado en 1 noviembre de 2017]; 38 (3): 204-205. Disponible en: <http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/sites/default/files/articulos/CB-2007-3-204-208.pdf>
56. Jiménez RM, Kuhn RG. Toxicología fundamental [Internet] Edición 4. Sevilla: ed. Díaz de Santos, [Citado el 2 de noviembre del 2017]. Disponible en: [https://books.google.com.sv/books?id=WheuVgivN6wC&pg=PA414&lpg=PA414&dq=peso+corporal+como+indicador+en+estudios+de+toxicidad&source=bl&ots=YA7IFaULBk&sig=1dEVQIHpx4FbqKBib3\\_6sTeg6CA&hl=es-19&sa=X&ved=0ahUKEwjJraGm5MnXAhVPziYKHQIQAtcQ6AEIZjAI#v=onepage&q=peso%20corporal%20como%20indicador%20en%20estudios%20de%20toxicidad&f=false](https://books.google.com.sv/books?id=WheuVgivN6wC&pg=PA414&lpg=PA414&dq=peso+corporal+como+indicador+en+estudios+de+toxicidad&source=bl&ots=YA7IFaULBk&sig=1dEVQIHpx4FbqKBib3_6sTeg6CA&hl=es-19&sa=X&ved=0ahUKEwjJraGm5MnXAhVPziYKHQIQAtcQ6AEIZjAI#v=onepage&q=peso%20corporal%20como%20indicador%20en%20estudios%20de%20toxicidad&f=false)
57. Infante J, Sifontes S, Muñoz E, Gonzales M, Pérez V, Baldor C *et al.* Prueba toxicológica en ratones de una sola dosis inicial y segura de la vacuna cubana antileptospirosis Vax-SPIRAL [Internet]. Biotecnología Aplicada 2001, pág. 3, [citado 3 noviembre de 2017]. Disponible en: <http://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2001/18/1/BA001801020-023.pdf>
58. Höfle U. Técnicas de Diagnóstico Post-Mortem: Necropsia y Toma de Muestras. España; 2007: Sevilleja de la Jara. Disponible en: [http://www.academia.edu/14178419/T%C3%89CNICAS\\_DE\\_DIAGN%C3%93STICO\\_POST\\_MORTEM\\_NECROPSIA\\_Y\\_TOMA\\_DE\\_MUESTRAS](http://www.academia.edu/14178419/T%C3%89CNICAS_DE_DIAGN%C3%93STICO_POST_MORTEM_NECROPSIA_Y_TOMA_DE_MUESTRAS)

59. Kumar V, Cotran R, Robbins. S. Robinson Patología Humana. 6ª ed. McGrawHill-Interamericana; 1997. Cheville, Norman. Introducción a la Patología General Veterinaria. Ed. Acribia. [Citado 4 noviembre 2017] Disponible en: [http://patologiasfesc.webcindario.com/archivos/Degeneracion\\_celular.pdf](http://patologiasfesc.webcindario.com/archivos/Degeneracion_celular.pdf)
60. Fuentes M, Candela E. Peso de los órganos en relación al peso corporal en ratones c57bl/6 y NMRI/UCLA. FCV-LUZ [Internet]. 2003 [Citado 5 de noviembre 2017]; Vol. XIII, N° 5. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/27975/2/art9.pdf>
61. Morales CR, Cárdenas MA, Verde MJ. Investigación en plantas de importancia médica [Internet]. México: OmniaScience; 2016 [Citado el 25 enero 2018]. Disponible en: <http://www.omniascience.com/monographs/index.php/monograficos/article/view/313/248>
62. Díaz J. El Libro Negro de los Secretos de la Obesidad [Internet]. 19 Oct 2012 (26). Bubok Publishing; 1ª ed. [Citado 7 febrero 2018]. Disponible en: <https://books.google.com.sv/books?id=mokI0dFpPtsC&printsec=frontcover&dq=que+es+la+obesidad&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwihl-yi5XZAhXnzVkKHSB0A14Q6AEIJjAA#v=onepage&q=que%20es%20la%20obesidad&f=false>
63. Sahuquillo MA. Esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, 2017. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681344/sahuquillo\\_martinez\\_alicia.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681344/sahuquillo_martinez_alicia.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
64. Krause A, Brian R, Princen M. Lack of predictability of classical animal models for hypolipidemic activity: a good time for mice? [Internet]. ELSEVIER; 1998: [Citado 20 de enero del 2018]; Vol. 140 no.1. Disponible en: [http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(98\)00141-5/fulltext](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(98)00141-5/fulltext)
65. Erkkilä L, Jauhiainen M, Laitinen K, Haasio K, Tirola T, Saikku *Pet al.* Efecto de la

- simvastatina, un fármaco reductor de lípidos establecido, sobre la infección pulmonar por *Chlamydia pneumoniae* en ratones. AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY [Internet]. 2005 [Citado 20 de enero del 2018]; Vol. 49 no.9. Disponible en:<http://aac.asm.org/content/49/9/3959.full>
66. Suárez J, Villanueva C, Rodríguez C, Lavado K, Barbieri M, Guzmán L *et al.* Efecto antitumoral del extracto acuoso de *Bomarea cornigera* (Alstroemeriaceae) en sarcomas inducidos en ratones, Revista Peruana de Biología [Internet] 2010, [Citado 21 de marzo 2018]. vol. 7 No. 3. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-Z9332010000300016&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-Z9332010000300016&script=sci_arttext)
67. Armijo A, Flores J, Mediavilla Á. Farmacología humana [libro en internet]. 4ª ed. Barcelona (españa): MASSONS.A; 2003 [Citado 20 de marzo 2018]. Disponible en: <https://books.google.com.sv/books?id=OvEPlvUwSqQC&printsec=frontcover&dq=farmacologia+humana+4+edicion&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjxqPK6v4HaAhVPylMKHXDMAycQ6AEIJjAA#v=onepage&q=farmacologia%20humana%204%20edicion&f=false>
68. Diccionario de Oxford Complutense. 1a ed. Madrid: Editorial Complutense, 2001, ateroma pág. 52. Disponible en: <https://books.google.com.sv/books?id=LeNZaZDeo3UC&printsec=frontcover&dq=Diccionario+de+Oxford+Complutense+de+Medicina++placa+de+ateroma&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiQwYLYocXaAhWmdd8KHbxXBoEQ6AEIJjAA#v=onepage&q=ateroma&f=false>
69. Joven J, Tous M, Rull A. Experimentos con ratones susceptibles a arteriosclerosis. Ventajas, inconvenientes y aspectos que considerar. Elsevier [Internet]. 2006 Julio [Citado 21 marzo 2018]; 18: 155-64. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-experimentos-con-ratones-susceptibles-arteriosclerosis--13092109>
70. Acevedo M, Krämer V, Tagle R, Corbalán R, Arnaíz P, Berrios J *et al.* Relación

colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. RevMed Chile [Internet]. 2012 [Citado 20 de enero del 2018]; Vol. 140 no.8. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v140n8/art01.pdf>

71. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM y Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutrición Hospitalaria España [Internet]. 2002 [Citado 21 de enero del 2018]; Vol. XVII no.6. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3338.pdf>



## ANEXO

### ANEXO 1



## Asociación Jardín Botánico La Laguna

Antiguo Cuscatlán, 04 de abril de 2017

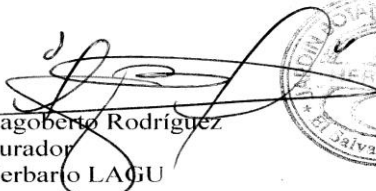
Lic. Gustavo Enrique Ruiz Méndez  
Director Carrera de Nutrición  
Facultad de Medicina  
Universidad de El Salvador  
Presente.


Espero que al término de la presente se encuentre bien en lo relacionado a su persona y en lo laboral al frente de las actividades de investigación dentro de tan importante carrera académica.

Hago de su conocimiento que este día, han visitado las instalaciones del Herbario LAGU, las estudiantes universitarias: Floridalma Carolina Valle de Rodríguez, Claudia Teresa Soto Pérez y Diana Carolina Córdova Rojas, con una muestra de "ayote" que corresponde a la especie botánica *Cucurbita moschata* Duchesne (CUCURBITACEAE).

Sin más por el momento y esperando el buen uso de la presente.

Atte.

  
Dagoberto Rodríguez  
Curador  
Herbario LAGU



## APENDICES

### Apéndice 1

Universidad de el Salvador  
 Laboratorio de experimentación animal  
 Centro de investigación y desarrollo en salud

#### HOJA DE TOXICIDAD DE 28 DÍAS

**Descripción general**

Protocolo: \_\_\_\_\_ Sustancia de ensayo: \_\_\_\_\_ Concentración \_\_\_\_\_

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha final: \_\_\_\_\_ Semana N°: \_\_\_\_\_ Periodo: \_\_\_\_\_

Vía de administración: \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad inicial: \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_

#### PARÁMETRO DE TOXICIDAD

Parámetro de toxicidad	Animal n ° 1																															
	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 8	D 9	D 10	D 11	D 12	D 13	D 14	D 15	D 16	D 17	D 18	D 19	D 20	D 21	D 22	D 23	D 24	D 25	D 26	D 27	D 28	D 29	D 30	D 31	
Ataxia																																
Parálisis																																
Vaso constricción periférica																																
Vaso dilatación periférica																																
Pilo erección																																
Sialorrea																																
Tremores y convulsiones																																
Deshidratación																																
Diarrea																																
Actividad motora <input type="checkbox"/>																																
Reacción a estímulo <input type="checkbox"/>																																
Ojos y membrana mucosa																																
Apariencia de la piel																																

CLAVE:     Normal 0    Ausente 1    Exagerado 2  
            Normal 0     Enrojecimiento 1     Sequedad 2    excesiva humedad 3  
           A: ausencia                    P: presencia

Observaciones: \_\_\_\_\_

## Apéndice 2

### HOJA DE REGISTRO DE QUÍMICA SANGUÍNEA

PROTOCOLO: \_\_\_\_\_ SUSTANCIA DE ENSAYO: \_\_\_\_\_ CONCENTRACION O DOSIS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ VIA ADMINISTRACION: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_

#### IDENTIFICACION ANIMAL

NO. DE JAULA \_\_\_\_\_ NO. DEL /LOS ANIMAL(ES) \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ ESPECIE: \_\_\_\_\_ CEPA: \_\_\_\_\_  
PESO: \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

#### EXAMEN QUIMICO SANGUINEA

No. ANIMAL	HDL	LDL	TRIGLICERIDOS	COLESTEROL TOTAL	GLUCOSA
1					
2					
3					
4					
5					
6					
<b>MEDIA</b>					

Observaciones:

---

---

---

---

RESPONSABLE DEL EXAMEN: \_\_\_\_\_

### Apéndice 3 Registro de peso corporal

**DESCRIPCION GENERAL**

PROTOCOLO: \_\_\_\_\_ SUSTANCIA DE ENSAYO \_\_\_\_\_ CONCENTRACION O DOSIS: \_\_\_\_\_ VIA DE ADMINISTRACION: \_\_\_\_\_  
 ESPECIE: \_\_\_\_\_ CEPA: \_\_\_\_\_ FECHA DE INICIO: \_\_\_\_\_ FECHA FINAL: \_\_\_\_\_

GRUPO	IDENT. ANIMAL	PESO INICIAL (g)	SEM.1 (g)	SEM. 2 (g)	SEM. 3 (g)	SEM. 4 (g)	SEM. 5 (g)	PESO FINAL(g)	AUMENTO PORCENTUAL
	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								
PROMEDIO									
	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								
PROMEDIO									
	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								
PROMEDIO									
	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								
PROMEDIO									
	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								
PROMEDIO									
	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								
PROMEDIO									

Observaciones:

---

## Apéndice 4

Universidad de El Salvador  
Laboratorio de experimentación animal  
Centro de investigación y desarrollo en salud

### HOJA DE OBSERVACION POST- MORTEN

Protocolo: \_\_\_\_\_ Sustancia de ensayo: \_\_\_\_\_  
Dosis: \_\_\_\_\_ Vía de administración: \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_

#### IDENTIFICACION DEL ANIMAL

N° de jaula: \_\_\_\_\_ N° de animales: \_\_\_\_\_ Peso promedio: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
Muerte: Programada ( ) No programada ( ) Eutanasia ( ) Fecha de necropsia: \_\_\_\_\_

#### EXAMEN EXTERNO (en caso de muerte no programada)

Condición corporal: Buena ( ) Regular ( ) Mala ( )

Observaciones: \_\_\_\_\_

Lesiones: Si ( ) No ( )

Observaciones: \_\_\_\_\_

#### EXAMEN INTERNO

Órgano	Superficie						Consistencia						Color						Tamaño cm						Peso g											
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6						
<b>Hígado</b>																																				

#### CLAVE

Superficie: Liso (L) Áspero (A) Granulado (G) Arrugado (AR)

Consistencia: Firme (F) Quebradizo (Q) Esponjoso (E)

Color: Homogéneo (H) Manchado (M)

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Apéndice 5**  
**HOJA DE REGISTRO DE LA DIETA HIPERCALORICA**

DESCRIPCIÓN GENERAL:

Protocolo: \_\_\_\_\_ Sustancia del ensayo: \_\_\_\_\_

Vía de administración: \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha final: \_\_\_\_\_

<b>Cambio de comida cada 48 horas</b>																
	Cambio 1		Cambio 2		Cambio 3		Cambio 4		Cambio 5		Cambio 6		Cambio 7		Cambio 8	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
<b>Comida con grasa</b>																
<b>Agua azucarada</b>																
	Cambio 9		Cambio 10		Cambio 11		Cambio 12		Cambio 13		Cambio 14		Cambio 15		Cambio 16	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
<b>Comida con grasa</b>																
<b>Agua azucarada</b>																

**Observaciones:** \_\_\_\_\_

---

Apéndice 6

Foto 1 y 2: Planta y flor de ayote (*Cucurbita moschata*) en el huerto casero ubicado en Sonsonate



Foto 3, 4, 5 y 6: Selección, identificación y pesaje de los modelos de ratones

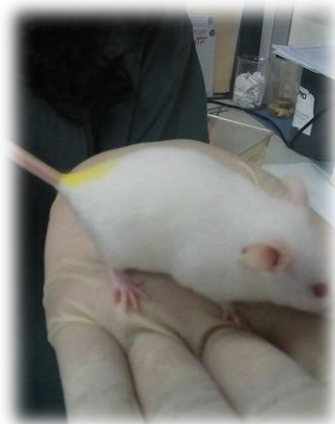


Foto 7, 8, 9: Agarre y canulación en los modelos de ratones



Foto 10 y 11: Necropsia







Foto 12: Hígado obtenido durante la necropsia del ratón 1, grupo neutro.



Foto 13: Hígado obtenido durante la necropsia del ratón 7, grupo control positivo.



Foto 14: Hígado obtenido durante la necropsia del ratón 2, grupo control negativo.



Foto 15: Hígado obtenido durante la necropsia del ratón 2, grupo con decocción a dosis baja.



Foto 16: Hígado obtenido durante la necropsia del ratón 4, grupo con decocción a dosis media.



Foto 17: Hígado obtenido durante la necropsia del ratón 7, grupo con decocción a dosis alta.