

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL  
DE LAS AMÉRICAS**

**FARMACIA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y  
SEGURIDAD DE *PHALARIS CANARIENSIS* VERSUS LA  
LOVASTATINA, PARA EL TRATAMIENTO DE  
DISLIPIDEMIAS EN PACIENTES MAYORES DE 18  
AÑOS EN CENTROAMÉRICA, SURAMÉRICA Y  
ESPAÑA, DEL 2008 AL 2018**

**STEPHANIE GÓMEZ YEE**

**Tutor: Honorio Pérez Martínez**

**SAN JOSÉ, JUNIO, 2018**

## Contenido

Agradecimientos	11
Dedicatoria	12
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	13
Planteamiento del problema	13
Objetivos	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
Justificación	16
Antecedentes	19
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	23
Dislipidemias	23
Clasificación	23
Diagnóstico	25
Complicaciones clínicas de las dislipidemias	27
Factores de riesgo.	28
Descripción del hígado	30
Bilis	31
Composición de la bilis	32
Mecanismos de secreción de la bilis	33
Cálculos de colesterol.	35
Colesterol	37
Síntesis del colesterol.	39
Funciones del colesterol.	40

	3
Clasificación bioquímica.	41
HMG-CoA reductasa	42
Lípidos	42
Clasificación de los lípidos	43
Saponificables	44
Insaponificables	45
Digestión de Lípidos	45
Triglicéridos	48
Síntesis de Triglicéridos.	49
Funciones de los triglicéridos.	50
Clasificación bioquímica.	51
Ácidos grasos.	51
Ácidos grasos saturados.	52
Ácidos grasos insaturados.	52
Ácidos grasos esenciales.	53
Omega 3.	54
Omega 6.	54
omega 9.	55
Fosfolípidos	56
Síntesis de fosfolípidos.	57
Clasificación bioquímica.	58
Lipoproteínas	58
Metabolismo de las lipoproteínas.	61
Tipos de lipoproteínas.	62
Quilomicrones.	63

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).	64
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).	64
Lipoproteínas de baja densidad (LDL).	65
Lipoproteínas de alta densidad (HDL).	66
Vías de transporte de las lipoproteínas.	67
Vía exógena.	67
Vía endógena.	68
Transporte inverso del colesterol.	69
Apolipoproteínas.	70
Apolipoproteína A.	74
Apolipoproteínas B.	74
Apolipoproteínas C.	75
Apolipoproteínas D.	75
Apolipoproteínas E.	75
Apolipoproteína (a).	76
Rango recomendado.	76
Adipocitos	77
Ciclo de vida	77
Tejido adiposo	80
Metabolismo hepático	80
Metabolismo de los hidratos de carbono.	81
Metabolismo lipídico.	82
Biotransformación.	82
Almacenamiento.	82
Tratamiento de dislipidemias	83

	5
Estatinas	84
Características de las estatinas.	85
Indicaciones terapéuticas.	85
Mecanismo de acción.	86
Farmacocinética.	86
Interacciones farmacológicas.	88
Reacciones adversas.	88
Acciones pleiotrópicas.	90
Lovastatina.	91
Usos.	92
Efectos adversos.	93
Interacciones.	94
Farmacocinética/farmacodinámica.	94
Dosis.	95
Phalaris canariensis.	95
Origen de la planta.	95
Características de la planta.	96
Características de la planta para consumo humano.	98
Usos actuales.	99
Composición química y nutricional del alpiste.	102
Posología.	105
Mecanismo de acción.	106
Efectos adversos.	108
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	110
Método	110

Fuentes de Información	111
Categorías de Análisis	114
Categoría 1. Eficacia de <i>Phalaris canariensis</i> en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.	114
Categoría 2. Seguridad de <i>Phalaris canariensis</i> en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.	114
Categoría 3. Eficacia de lovastatina en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.	115
Categoría 4. Seguridad de lovastatina en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.	115
Categoría 5. Comparación de la eficacia de <i>Phalaris canariensis</i> en contraste con las lovastatina en el tratamiento de dislipidemias en pacientes mayores de 18 años en Centroamérica, Suramérica y España.	115
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	116
Categoría 1. Eficacia de <i>Phalaris canariensis</i> en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.	116
Categoría 2. Seguridad de <i>Phalaris canariensis</i> en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.	132
Categoría 3. Eficacia de Lovastatina en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.	135
Categoría 4. Seguridad de lovastatina en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.	141
Categoría 5. Comparación de la eficacia de <i>Phalaris canariensis</i> en contraste con las lovastatina en el tratamiento de dislipidemias en pacientes mayores de 18 años en Centroamérica, Suramérica y España.	144
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	152
Conclusiones	152
Recomendaciones	154

Universidad Internacional de las Américas	154
Estudiantes de farmacia	154
Farmacéuticos	155
Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica	155
Médicos	155
Población en general	156
Referencias	157

## Tablas

Tabla 1. Clasificación electroforpética de dislipidemias.....	23
Tabla 2. Clasificación fenotípica de dislipidemias.....	24
Tabla 3. Composición de grasas y aceites de diferentes fuentes .....	51
Tabla 4. Ácidos grasos insaturados .....	53
Tabla 5. Características de lipoproteínas .....	60
Tabla 6. Tipos de lipoproteínas .....	62
Tabla 7. Estructura y función de las apoproteínas.....	71
Tabla 8. Niveles plasmáticos de lípidos recomendados, según Adult Treatment Panel III Guidelines.....	76
Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de las estatinas.....	87
Tabla 10. Comparación del colesterol inicial hasta la semana 3.....	117
Tabla 11. Comparación de triglicéridos inicial hasta la semana 3.....	118
Tabla 12. Resultado del efecto de la administración de la mezcla de alpiste en los niveles séricos de colesterol de pacientes voluntarios en el distrito de Chiclayo.....	119
Tabla 13. Resultado del efecto de la administración de la mezcla de alpiste en los niveles séricos de triglicéridos de pacientes voluntarios en el distrito de Chiclayo.....	119
Tabla 14. Efecto de los distintos extractos de <i>P. canariensis</i> en los perfiles lipídicos en ratones normales y obesos.....	124
Tabla 15. Comparación del efecto de la bebida de alpiste en el colesterol en sangre de <i>Rattus norvegicus</i> del día 0 al día 40.....	128
Tabla 16. Comparación del efecto del alpiste en los triglicéridos en sangre de <i>Rattus norvegicus</i> del día 0 al día 40.....	128
Tabla 17. Comparación del efecto del alpiste en el HLD/C en sangre de <i>Rattus norvegicus</i> del día 0 al día 40.....	129
Tabla 18. Niveles séricos de colesterol LDL pre y pos tratamiento con lovastatina.....	139

## Figuras

Figura 1. Metabolismo de lipoproteínas y aterogénesis. ....	25
Figura 2. Xantelasmas en ambos ojos, paciente con hipercolesterolemia.....	26
Figura 3. Diagnóstico diferencial de las dislipidemias.....	27
Figura 4. Guía para el mantenimiento de dislipidemias.....	30
Figura 5. Mecanismo de secreción de bilis.....	35
Figura 6. Estructura de la Membrana Plasmática.....	38
Figura 7. Estructura de la molécula de colesterol.....	40
Figura 8. Clasificación de lípidos.....	44
Figura 9. Clasificación de lípidos.....	44
Figura 10. Lípidos insaponificables.....	45
Figura 11. Hidrólisis de una grasa.....	46
Figura 12. Absorción de productos provenientes de la digestión lipídica.....	48
Figura 13. Estructura de un triglicérido.....	49
Figura 14. Influencia de los diferentes tipos de ácidos grasos sobre distintos factores de riesgo cardiovascular.....	55
Figura 15. Transformación metabólica de los ácidos grasos $\omega$ -9, $\omega$ -6 y $\omega$ -3.....	56
Figura 16. Estructura de un fosfolípido.....	57
Figura 17. Estructura general de una lipoproteína.....	59
Figura 18. Lipoproteína.....	60
Figura 19. Ciclo de las lipoproteínas.....	63
Figura 20. Papel de las LDL oxidasas en la aterogénesis.....	66
Figura 21. Metabolismo de lipoproteínas.....	68
Figura 22. Transporte inverso del colesterol.....	70
Figura 23. Ciclo de vida de los adipocitos.....	79
Figura 24. Metabolismo de lípidos.....	82
Figura 25. Rutas del metabolismo hepático, fase absorptiva y postabsorptiva.....	83
Figura 26. Regulación de la concentración de colesterol intracelular.....	85
Figura 27. Primera y segunda generación de estatinas.....	91
Figura 28. Ilustración de la planta de Alpiste.....	97

Figura 29. Composición química del grano de alpiste descarado .....	104
Figura 30. Información nutricional de la semilla de alpiste. ....	106
Figura 31. Hidrólisis de triglicéridos.....	107
Figura 32. Fuentes de información.....	111

## Agradecimientos

*Quiero agradecer a mi padre, Alejandro Gómez McCarthy, y a mi madre, Lucía Yee Estrada, por su grandísimo esfuerzo y darme la oportunidad de estudiar y ser profesional, así como por todos los cursos de idiomas y música que me ayudaron a expandir mi mente. Son mi ejemplo a seguir, me enseñaron que para ser exitosa se deben realizar sacrificios.*

*Gracias a mi abuela, Flor Estrada Rojas, que siempre ha estado pendiente de mí, por ayudarme y enseñarme sobre la importancia de ser persistente y chinarme todas las semanas con el mejor pinto. A mi abuelo, Juan Yee See, que me impulsó a ser siempre una mejor persona y me enseñó a ser agradecida y perseverante, él que siempre quiso que fuese farmacéutica. A mi tía abuela Mary por preocuparse y hacerme los mejores fideos.*

*A mis amigos, Alexander Vega por siempre darme ánimos y confiar en mí, Rodolfo Marín por aumentar mis fuerzas y ayudarme siempre que lo necesitaba, Silvia Acevedo por confiar más que yo en mis capacidades, Cata Montero por las buenas vibras, y Mauricio Arguedas por hacer que me la creyera siempre.*

*Además a los amigos que me dejó farmacia: Braulio Chacón, Ana Lucía Blanco, Viviana Chacón, Dzin Men Zhen y Hellen Vásquez, por las estudiadas, las trabajadas en grupo, los momentos de estrés y por las salidas a comer.*

*A mis amig@s de la vida: María José Líos, José Pablo, Eli, Gina, Jenny, Dennis, Rodrigo, Karol, María José Brenes, Josimar, Mauxi y Abraham.*

*Gracias a mi tutor, el Dr. Honorio Pérez Martínez, por su ayuda al realizar la investigación, su paciencia y sabiduría, los consejos dados y formar parte de mi profesión.*

## **Dedicatoria**

*Dedico este trabajo de investigación primeramente a mi papá, Alejandro Gómez McCarthy, a mi mamá, Lucía Yee Estrada, a Tita y Tito; sin ellos no hubiera tenido este éxito, pues ellos hicieron todo su esfuerzo para que obtuviera mi título de profesional.*

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

La dislipidemia es uno de los factores de riesgo más importantes de incidencia en enfermedades cardiovasculares; no obstante, es posible modificar las condiciones que la determinan y así prevenirla, Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial un tercio de la cardiopatía isquémica se atribuye al colesterol elevado. Por esta razón la dislipidemia es considerada una de las principales causas de muerte tanto en Costa Rica como en el mundo. (Araya, Lizano y Vega, 2016, pp. 9 y 11)

El infarto agudo de miocardio está entre los problemas de salud que demandan servicios de emergencia en hospitales públicos y privados. Esto se debe a cambios en el estilo de vida, dietas ricas en grasa y un incremento del sedentarismo; y Costa Rica no es una excepción entre los países que siguen esta poco saludable predisposición. De ahí que la primera causa de muerte en el país sean los eventos cardiovasculares. (Fonseca y Sáenz, 2011, p. 130)

Según Quintana, Salas y Cartín (2014, p. 180) la obesidad infantil está aumentando alarmantemente tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Son múltiples los factores relacionados con la obesidad, entre ellos el creciente acceso a la comida rápida (no costosa y con alto contenido calórico), la ingesta disminuida de frutas y verduras y una escasa actividad física. Es muy importante determinar el exceso de grasa desde una edad temprana en la infancia, a fin de garantizar una buena calidad de vida en la etapa adulta, y así evitar complicaciones como problemas cardiovasculares, diabetes, hipertensión e hiperlipidemias (también conocido como síndrome metabólico).

En Costa Rica, tanto hombres como mujeres presentan un incremento en la prevalencia del exceso de peso. Esto quedó demostrado por los datos de las encuestas realizadas por el Ministerio de Salud en 1982 y 1996 y por Ávila y Agüero en el período 2008/2009. Los datos son comparables

con los arrojados por el estudio de Prevalencia de malnutrición, según grupos etarios, en diferentes comunidades de Costa Rica entre 1997 y 2014, que denotan una prevalencia del exceso de peso que alcanzó el 68% en el año 2014. Este incremento es resultado de un cambio en los patrones dietéticos y en la adopción de un estilo de vida poco saludable, que trae como consecuencias la proliferación de enfermedades como las dislipidemias. (Chinnock y Zúñiga, 2018, pp. 11-12)

Existe una tendencia creciente en la prevalencia de la obesidad abdominal, la diabetes mellitus y la dislipidemia ante la hipertensión arterial en adultos. El tipo de dislipidemia que prevalece en Costa Rica es la hipertrigliceridemia, la cual puede asociarse a características de la dieta y al polimorfismo genético. En adultos mayores los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular son usuales y no son tratados de la mejor manera, por lo que se asocia a un riesgo cardiovascular elevado. Es por esto que es necesario insistir en el abandono de estilos de vida no saludables, al igual que en el refuerzo de la atención primaria. (Vásquez, Castillo, Salazar, Silva y Quirós, 2015, pp. 121-122)

Las estatinas son el tratamiento de elección para las dislipidemias, entre ellas la atorvastatina, simvastatina y lovastatina. Pero tanto la simvastatina como la lovastatina presentan un alto riesgo de interacción farmacológica, por lo que en ciertas patologías se encuentra contraindicado. Esto se debe a que utilizan una vía de metabolización: el citocromo P450. También existe otra contraindicación para el uso de lovastatina; ya que su utilización en conjunto con los inhibidores de la proteasa tiene efectos tóxicos. (Calle, 2017, pp. 2-3)

Desde los albores de la prehistoria humana se ha utilizado hierbas medicinales como fuente de terapias asociadas con el cuidado de la salud, las cuales eran traspasadas a través de generaciones por medio de hábitos y costumbres. El autoconsumo de hierbas servía para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades físicas. Los participantes que deseaban controlar el colesterol consumieron alpiste, por su uso tradicional para la reducción del colesterol y por presentar propiedades antihipertensivas e hipoglucemiantes. Por esta razón los equipos de salud deben considerar que los pacientes podrían estarlos ingiriendo de manera innecesaria e inadecuada, lo cual traería consecuencias negativas a los consumidores por ocasionar interacciones con otros medicamentos. (Veliz, Mendoza y Barriga, 2015, párr. 1,2, 4, 12, 23, 25)

Por los datos antes mencionados, es preocupante el empleo de sustancias naturales como el alpiste (*Phalaris canariensis*), que a menudo se ha observado que es utilizado como complemento ante diferentes enfermedades. Su aplicación depende tanto de la preparación, como de la cantidad, la constancia de consumo, y si es administrada mientras se ingiere otro tipo de medicamentos. Por tal motivo se planteó la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los beneficios de seguridad y eficacia que pueden obtenerse del *Phalaris canariensis* ante el uso de lovastatina en pacientes con dislipidemia mayores de 18 años, en Centroamérica, Suramérica y España?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar la eficacia y seguridad que posee el *Phalaris canariensis* versus la lovastatina para el tratamiento de dislipidemias en pacientes mayores de 18 años, en Centroamérica, Suramérica y España entre el período 2008 a 2018.

### **Objetivos específicos**

Determinar si el *Phalaris canariensis* disminuye las concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad de la misma manera que la lovastatina.

Mencionar la eficacia y seguridad de la lovastatina en pacientes mayores de 18 años que presentan dislipidemias.

Comparar la eficacia terapéutica de los componentes de *Phalaris canariensis* y de la lovastatina en el tratamiento de dislipidemias, en pacientes mayores de 18 años en Centroamérica, Suramérica y España.

## Justificación

Actualmente, por razones de salud, la variación en la dieta de ácidos grasos tiene graves repercusiones a nivel celular, tisular y sistémico, causando obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial y diabetes mellitus. La utilización de medicinas tradicionales, como es el caso del extracto acuoso de *Phalaris canariensis* para la reducción de grasas en el organismo, se investigó por su actividad hipolipemiante, pues se le atribuyen funciones de metabolismo como la de contrarrestar el sobrepeso (asociado directamente a la diabetes). (Rodríguez y del Águila, 2015, pp. 16-17)

La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) se encarga de la prestación de servicios de salud pública en Costa Rica. La cobertura de aseguramiento en 2015 fue del 95%, lo cual facilita el acceso a los servicios de salud. Se estima que en la CCSS se ha diagnosticado un 25% de prevalencia de dislipidemias entre personas aseguradas. A esta población se le evalúa el control óptimo de colesterol de baja y alta densidad, el colesterol total y los triglicéridos. Estos en valores anormales corresponden a un riesgo mayor, pero modificable, de enfermedades cardiovasculares; con lo que su manejo oportuno e integral permite mejorar la calidad de vida y por ende disminuir la morbilidad. (Araya et al. 2016, pp. 1-3)

La dislipidemia es uno de los factores de riesgo que es posible modificar para prevenir la enfermedad cardiovascular. Es importante hacer conciencia epidemiológica y hablar sobre la prevalencia de esta patología. Se debe guiar a los pacientes, detectar, prevenir y controlar esta enfermedad, ya que está identificada como una de las causas principales de muerte tanto en Costa Rica como en el resto del mundo. (Araya et al. 2016, p. 11)

La fibra soluble ofrece un efecto hipocolesterolemiante porque limita y ralentiza la absorción intestinal de colesterol. Al mismo tiempo favorece la mezcla con ácidos biliares y puede, por lo tanto, eliminarse por medio de las heces. Otra ventaja que presenta es que no reduce las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estudios científicos muestran diferencias entre la reducción de concentraciones de colesterol entre distintos tipos de plantas, lo cual se asocia a la dosis empleada, la dieta utilizada, el sexo y la regulación hormonal. Las semillas de alpiste

(*Phalaris canariensis*) son un remedio popular y económico por presentar un alta cantidad de fibra soluble y, por ende, reducir el colesterol plasmático. (Vilaplana, 2015, pp. 3-4)

El alpiste se utiliza en tratamientos de hipercolesterolemia y en la prevención de la arteriosclerosis, dado que posee una proteína enzimática que ayuda a nivel digestivo a perder peso y eliminar grasas del organismo. No obstante, debe consumirse con precaución, pues si se abusa de él puede reducir las concentraciones de sodio y potasio porque también actúa como diurético. Asimismo hay personas que podrían presentar dolores abdominales por la inflamación a nivel intestinal al no retirar la cáscara. (Sandoval et al. 2015, pp. 27-28)

En España se utiliza popularmente para reducir niveles elevados de colesterol. Estudios recientes demostraron los beneficios de su consumo regular, ya que se encontró un efecto positivo en la reducción de los niveles de colesterol alto. Igualmente se ha evidenciado que disminuye la concentración de triglicéridos, que posee antioxidantes y que ayuda a la regulación de los movimientos intestinales, de modo que previene el estreñimiento. (Porcel y Cuellar, 2010, pp. 3, 6)

Las estatinas o inhibidoras de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa son importantes en la prevención y tratamiento de la patología vascular aterosclerótica. La lovastatina fue el primer fármaco perteneciente al grupo de las estatinas en ser aprobado (en 1987). Entre sus efectos adversos, en raras ocasiones se ha reportado rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda o muerte, ya que está relacionada con el uso concomitante de fibratos. Algunos estudios consideran que el uso de estatinas puede incrementar la incidencia de diabetes y alteraciones de memoria. (Porcel y Cuellar, 2010, pp. 120-121)

Mediante la revisión bibliográfica de algunos estudios relacionados con la eficacia y seguridad de *Phalaris canariensis* y lovastatina se pretende juzgar los resultados de diversos estudios, con base en los efectos positivos y negativos obtenidos por cada medicamento. La lovastatina puede incrementar la incidencia de diabetes y ocasionar posibles alteraciones de memoria; mientras que el alpiste, que tiene Omega 3, como efectos adversos puede causar

trastornos gastrointestinales y náuseas. (Porcel y Cuellar, 2010, pp. 121-122) Esta tesis está orientada exclusivamente en la eficacia y seguridad de estos dos compuestos, y no en la comparación *per se* de un compuesto natural con uno artificial o viceversa.

## Antecedentes

El alpiste es una planta originaria del Mediterráneo que ahora se cultiva en varios lugares del mundo. Presenta gran contenido proteínico, pero, a diferencia de la carne, presenta aminoácidos estables, por lo que viajan de una forma más segura e indestructible a través del organismo. En España es utilizado popularmente para disminuir los niveles elevados de colesterol y se consume por medio de la decocción. (Porcel y Cuellar, 2010, pp. 1-2)

A nivel internacional, por ejemplo, en El Salvador se llevó a cabo una investigación con la producción de una bebida a base de alpiste para consumo humano. En esta se comprobó su eficacia en la disminución de concentraciones de lípidos en los sujetos experimentales, ya que posee un contenido muy alto en fibra que evita que el colesterol sea absorbido por la mucosa intestinal, además de presentar un gran valor nutricional que mejora la calidad de vida de los consumidores. (Medrano y Núñez, 2013, pp. 65-66)

En Perú se condujo, en la Universidad Nacional de Trujillo, un estudio de la efectividad de los cereales con extracto acuoso, junto a una mezcla de semillas de *Phalaris canariensis* y otros, en la disminución de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. Se cuantificaron los niveles séricos de 39 personas. Quedó demostrado que tuvo un efecto hipolipemiante en el grupo después de administrarlo por 4 días: un resultado relevante para el presente estudio. (Anaya, 2017, pp. 77-78)

En Chile se analizó el manejo de las lipidemias evaluando la efectividad de diversos grupos químicos. En el caso de las dislipidemias mixtas, aunque no se alcanzaron los objetivos con dosis máximas de estatinas, probó que se puede utilizar la asociación de estatina con fibrato, pero teniendo en mente que presenta un gran riesgo de miotoxicidad, y que es no debe utilizarse en pacientes de la tercera edad, ni con insuficiencia renal o sometidos a tratamientos múltiples. (Kunstmann y de Grazia, 2012, p. 6)

También se aplicó una bebida a base *Phalaris canariensis* en ratas con hipercolesterolemia.

Los investigadores trabajaron con 4 grupos de 4 ratas cada uno, en las cuales se reconoció una disminución significativa de la concentración de colesterol en la sangre. Asimismo los resultados indican que la acción hipocolesterolemia de la semilla de alpiste se atribuye a la presencia de fibra, lecitina y niacina. (Pezo, 2011, pp. 13-14)

En 2015 se describieron los beneficios de alimentos vegetales crudos en el tratamiento del síndrome metabólico y la obesidad. Comprobar la eficacia del uso de licuados de vegetales crudos para la disminución de lípidos séricos. Esto se debe a los componentes que se encuentran activos tanto en vegetales como en frutas y semillas, los cuales tienen un considerable efecto positivo en el control de enfermedades que componen el síndrome metabólico. (Ponce, 2015, p. 54)

En Colombia pudo determinarse la relación costo-efectividad de las estatinas para el tratamiento de dislipidemia. Sin embargo presentan ciertas limitaciones: No se alcanzó plena certeza de que los pacientes tuvieran adherencia a la terapia, ni conocimiento acerca de la frecuencia de eventos adversos, ni la influencia de distintas dietas (regionales) e inclusive estilos de vida. Concluyeron que la rosuvastatina conllevó la mejor ganancia en años de vida ajustados por calidad. (Rosselli, et al, 2014, p. 122)

Asimismo, se elaboró un estudio de la actividad de un extracto acuoso de *Phalaris canariensis* en ratas, mediante 4 grupos de 10 animales cada uno (divididos en control positivo y control negativo). Se determinó que el extracto disminuyó los niveles de colesterol y triglicéridos en el grupo que ingirió el medicamento, lo cual confirmó la efectividad del alpiste y se adjunta al análisis que se efectuará posteriormente. (Rodríguez y del Águila, 2015, pp. 84-85)

En Bolivia fue generado un licuado de alpiste cuya efectividad en pacientes con altos niveles de colesterol, triglicéridos e índice de masa corporal alto quedó bien determinada, para lo cual se seleccionaron al azar 14 pacientes de un centro médico. Se comprobó su eficacia en la disminución de colesterol, que no era tan efectivo en lo referente a triglicéridos y de nulas

consecuencias sobre el índice de masa corporal. No obstante, para condiciones del presente documento no dejan de ser significativos estos resultados. (Porcel y Cuellar, 2010, pp. 10-12)

En España se abordaron los factores dietéticos que influyen en el perfil lipídico mediante un estudio bibliográfico, para el cual fueron seleccionados los alimentos con mejor concentración de lípidos “benignos” para el ser humano. El artículo destaca que el consumo diario de dos gramos de fitoesteroles y fitoestanoles reduce el colesterol total entre un 10% y un 15%, ya que interfieren en la absorción intestinal del colesterol tanto dietético como del colesterol endógeno. (Vilaplana, 2015, pp. 3-4)

En un trabajo realizado en la UTN de Perú, un estudio farmacognóstico de la semilla de *Phalaris canariensis*, en el cual se midieron sus parámetros físicoquímicos (porcentaje de humedad, cenizas totales, materia extraña), se identificaron y cuantificaron los esteroides,; pues dichos valores pueden determinar la función y eficacia de este compuesto. Las semillas estudiadas de *Phalaris canariensis* L., obtenidas del distrito Simbal, cumplieron con los estándares de calidad establecidos en la Norma Ramal para drogas crudas del MINSAP. (Villarreal, Reyes, Ruiz y Venegas, 2011, p.10)

Un estudio realizado en Colombia describió el comportamiento del perfil lipídico en pacientes con dislipidemia tratados con estatinas. Incluyó a 183 pacientes que no evidenciaron una reducción estadísticamente considerable. Se analizó el comportamiento del perfil de lípidos en un tratamiento con lovastatina de 20 mg administrado entre 2011 y 2012. Si bien los pacientes presentaron una disminución significativa de colesterol LDL, no se evidenció diferencia alguna al comparar los resultados con los de pacientes tratados con atorvastatina. (Zuluaga, Arcila, Bedoya, Toro y Arboleda, 2015, pp. 67-68)

Por otro lado, a nivel nacional se realizó un estudio que concluyó que existe una relación entre los estilos de vida adquiridos en etapas tempranas, como la infancia, y la aparición de obesidad en la edad adulta, así como tendencia a malos hábitos de alimentación y el sedentarismo. Estos dos factores propician el desarrollo de patologías; por el contrario, una vida saludable desde

la niñez disminuye la probabilidad de padecer obesidad en etapas adultas. (Sequeira y Mora, 2018, p.7)

Asimismo, se revisó la eficacia de las estatinas en el manejo del síndrome coronario agudo, mediante información basada en evidencias aportadas por la administración temprana de estos medicamentos. Se determinó que es dudoso el papel beneficioso de estas moléculas contra el síndrome coronario agudo. Señalaron además que el uso temprano y con dosis de carga de las estatinas no representó un beneficio real para los pacientes, en términos de reducción significativa en mortalidad cardiovascular. (Fonseca y Sáenz, 2011, pp. 6-7)

La prevalencia global de dislipidemias en grupos de adultos, considerados tanto por sexo como por nivel de lípidos alterados, es alta, sigue en aumento y no discrimina entre países desarrollados o en vías de desarrollo. Esto se debe a la occidentalización en las dietas, la obesidad, el sedentarismo y a cambios no positivos en los estilos de vida. No obstante, debe tenerse en cuenta que la dislipidemia es uno de los factores de riesgo modificables más importantes de enfermedad cardiovascular. (Araya, Lizano y Vega, 2016, p. 11)

Es preocupante la dieta de buena cantidad de costarricenses, en particular su consumo de grasas saturadas (cerca al 13% de la dieta), lo que incrementa los niveles de colesterol y LDL, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares. De ahí que sea tan importante crear una nueva conciencia nutricional, ya que los hábitos alimentarios adquiridos en la edad adolescente influyen en futuras enfermedades cardiovasculares. (Rojas, K y Arce, L, 2015, p. 6)

## CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se presenta el contenido teórico del tema de investigación, como las características específicas de las dislipidemias, los factores de riesgo que pueden desencadenar este trastorno, y las complicaciones que puede presentar.

### Dislipidemias

Las dislipidemias son alteraciones del transporte de lípidos causados por un incremento en la síntesis o un retardo en la degradación de las lipoproteínas plasmáticas que transportan colesterol y triglicéridos. Sea cual sea su causa, provocan una elevación en la concentración plasmática de colesterol y/o triglicéridos. Estos se encuentran directamente asociados con un aumento de alteraciones cardiovasculares, como lo son el infarto agudo de miocardio, arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular, entre otros. (Argente, 2008, p. 1045)

### Clasificación

La clasificación original, ahora en desuso, calificaba como tipos I a tipo V y se basaba en el comportamiento electroforético de las lipoproteínas. En la actualidad la clasificación electroforética ha sido reemplazada por la genética. Otro tipo de clasificación clínicamente utilizado los divide en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta. (Baynes y Dominiczak, 2014, p.223)

Tabla 1. Clasificación electroforpética de dislipidemias

Tipo de dislipidemia (Fredrickson)	Incremento de fracción electroforética (tipo de lipoproteína)	Colesterol aumentado	Triglicéridos aumentados
I	Quilomicrones	✓	✓

IIa	Beta (LDL)	✓	-
IIb	Pre-beta y beta (VLDL y LDL)	✓	✓
III	Beta amplio (VLDL)	✓	✓
IV	Pre-beta (VLDL)	-	✓
V	Pre-beta (VLDL) y quilomicrones	✓	✓

Nota: Baynes y Dominiczak, 2014, p.223

En la electroforesis, las alfa-lipoproteínas (HDL) migran hacia el ánodo (electrodo positivo), lo siguen las pre-beta-lipoproteínas (VLDL) y las beta-lipoproteínas (LDL). Los quilomicrones se mantienen en el cátodo (electrodo negativo), es decir, en el origen de la cinta electroforética. Esta es la clasificación desarrollada por Fredrickson; y se basa en la separación de las lipoproteínas del suero. Sin embargo, ahora se utiliza la clasificación genética. Las dislipidemias son clasificadas simplemente como: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipidemia mixta. (Baynes y Dominiczak, 2014, p.223)

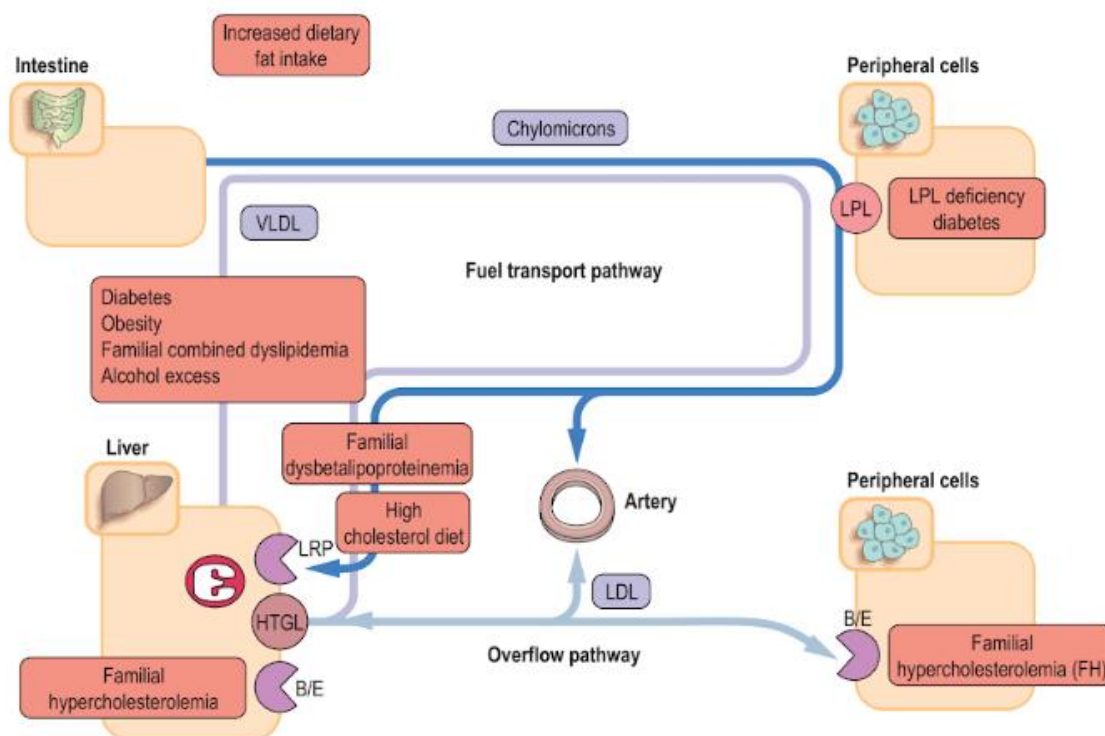
Tabla 2. Clasificación fenotípica de dislipidemias.

<b>Dislipidemia</b>	<b>Frecuencia/herencia</b>	<b>Defecto</b>	<b>Patrón en plasma lipídico</b>	<b>Incremento de riesgo cardiovascular</b>
Hipercolesterolemia familiar	1:500 dominante autosómico	Deficiencia del receptor LDL	Hipercolesterolemia o hiperlipidemia mixta (IIa o IIb)	✓
Hiperlipidemia familiar combinada	1:50 dominante autosómico	Sobreproducción de apoB100	Hipercolesterolemia o hiperlipidemia mixta (IIa o IIb)  Patrones característicos variables en distintos miembros familiares	✓

Disbetalipoprotei nemia familiar (hiperlipidemia tipo III)	1:5000 autosómico recesivo	Presencia de genotipo APO E2/E2. Remanente defectivo unido al receptor LDL	Hiperlipidemia mixta	✓
Hiperlipidemias mixtas: incrementan la concentración de colesterol y triglicéridos en plasma				

Nota: Baynes y Dominiczak, 2014, p. 223

Figura 1. Metabolismo de lipoproteínas y aterogénesis.



Nota: Baynes y Dominiczak, 2014, p.224

## Diagnóstico

Según Argente (2008), se debe interrogar a los pacientes sobre antecedentes familiares de hipercolesterolemia, infartos cardíacos, accidentes cerebrovasculares y arteriopatías periféricas. Asimismo es necesario explicarles que las alteraciones lipídicas por sí solas no provocan síntomas

(generalmente los pacientes que tienen familiares que padecen este problema son conscientes de lo riesgoso que es presentar niveles elevados de colesterol). (p.1049)

También menciona que lastimosamente algunos no toman ningún tipo de tratamiento preventivo; otros afirman haber tenido el colesterol aumentado, pero solamente se cuidan con las comidas. En los peores casos, hay quienes han padecido un evento cardiovascular en el pasado, pero creen que se solucionó completamente. (p. 1049)

Existen pocos signos directos e indirectos. Entre los signos indirectos se incluyen la obesidad, la hipertensión arterial y la arteriopatía, que hacen sospechar que el paciente es portador de una dislipidemia desconocida. Entre los directos se observan xantomas, xantomas tuberosos (nodulares y localizados, macroscópicamente amarillos o anaranjados por la cantidad de lípidos), xantelasmas (párpados en párpados) que tienen un 50% de concordancia con hipercolesterolemia, y xantomas tendinosos (que son nódulos de distintos tamaños que se encuentran en tendones extensores de mano, talón de Aquiles y aponeurosis plantar). Esto sucede por la acumulación de colesterol en histiocitos, que indica hipercolesterolemia familiar heterocigota. (Argente, 2008, p. 1049-1050)

Figura 2. Xantelasmas en ambos ojos, paciente con hipercolesterolemia

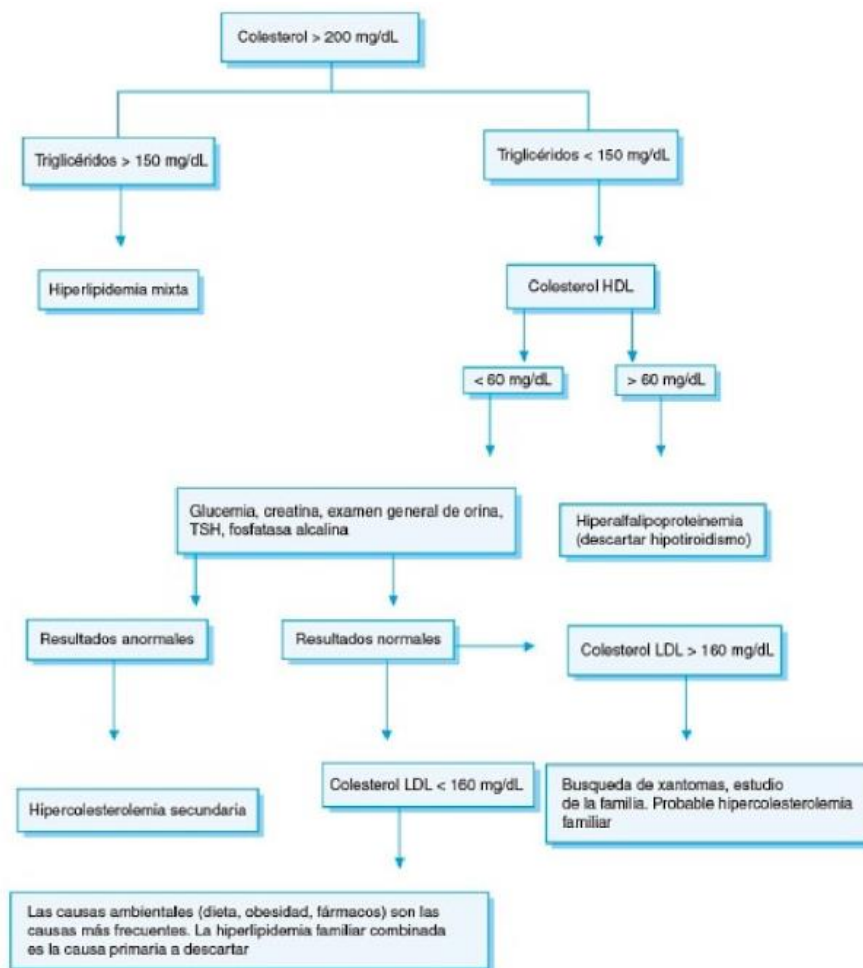


Nota: Argente, 2008, p. 1049

Como exámenes complementarios se solicitan: inspección ocular del suero, dosaje del colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, LDL, relación colesterol total/colesterol HDL,

lipidograma electroforético y en casos especiales dosaje de algunas apolipoproteínas (A1, B, Lp(a), entre otras). También deben descartarse patologías que puedan causar dislipidemia secundaria. (Argente, 2008, p. 1050)

Figura 3. Diagnóstico diferencial de las dislipidemias



Nota: Dorantes y Martínez, 2016, p. 8

### Complicaciones clínicas de las dislipidemias

Las consecuencias de grandes concentraciones de lípidos en el organismo pueden llevar a la generación de patologías principalmente relacionadas con el metabolismo y procesos

cardiovasculares: el síndrome aterosclerosis se caracteriza por la afectación de las arterias por placas de ateroma y en consecuencia obstrucción del flujo sanguíneo. Entre los problemas que esta condición puede causar se cuentan:

1. Cardiopatía isquémica, cuya expresión clínica incluye el infarto del miocardio, la angina estable o inestable y la insuficiencia cardiaca.
2. Enfermedad vascular cerebral, cuya expresión clínica incluye la isquemia cerebral transitoria, el infarto cerebral, la hemorragia cerebral y el estado multifarto.
3. Insuficiencia arterial periférica, cuya expresión clínica incluye la claudicación intermitente y la isquemia arterial aguda de miembros inferiores.
4. Aneurisma de la aorta, con su máxima gravedad en la disección de aorta.
5. Otra: como la oclusión de las arterias mesentéricas.

(Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades [CENAPRECE], 2011, p. 11)

### **Factores de riesgo.**

Para el CENAPRECE (2011) todos los tipos de dislipidemia son síndromes causados por una variedad de etiologías que asociadas a distintos riesgos cardiovasculares. El riesgo absoluto describe el porcentaje de los casos que sufre un desenlace clínico importante durante el periodo de observación. Sin embargo, es un cálculo inexacto, ya que se deriva de la incidencia promedio encontrada en estudios prospectivos que incluyen casos con características distintas. (p.17)

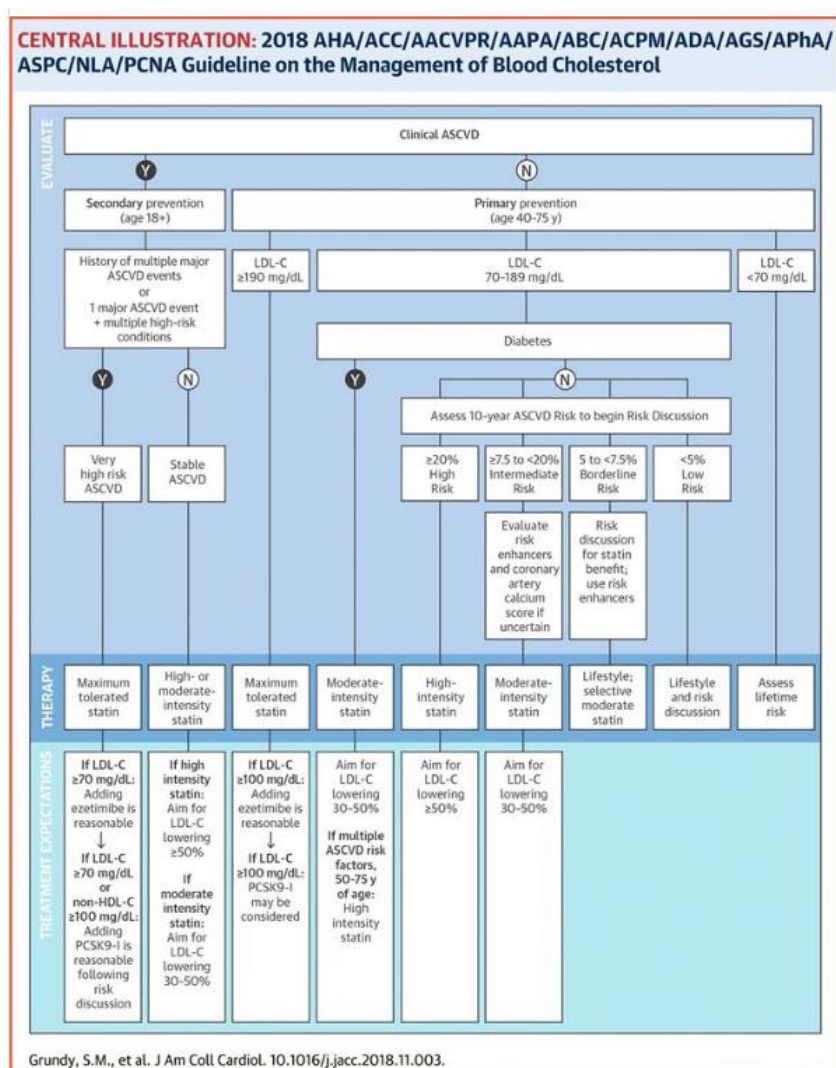
Se ha sugerido que la decisión del riesgo se basa en el porcentaje de la mortalidad total de una patología atribuible a complicaciones cardiovasculares. Bajo esta premisa diversos grupos desarrollaron el concepto de “ganancia de expectativa de vida”, el cual ha sido utilizado para evaluar la eficacia de diversos tratamientos preventivos. La ganancia de expectativa de vida aumenta en relación directa con la duración del tratamiento, por lo que el número de casos que requieren ser tratados para prevenir un evento es igual en jóvenes y adultos mayores, si ambas poblaciones tienen una exposición similar (CENAPRECE, 2011, p. 18).

Los individuos que han experimentado un evento cardiovascular constituyen el grupo que presenta el riesgo absoluto más alto de sufrir un nuevo evento coronario; por ello, todos los

consensos los identifican como los individuos de mayor prioridad. Su riesgo absoluto de sufrir un nuevo infarto del miocardio o muerte cardiovascular es superior al 20% en un plazo de 10 años, en la mayoría de los casos. El 30% de todas las muertes cardiovasculares ocurren en este grupo (CENAPRECE, 2011, p. 19).

No obstante, este estudio realizado por el CENAPRECE subraya que, inclusive en los pacientes con bajo riesgo o que anteriormente no presentaron patologías cardiovasculares o metabólicas debe enfocarse la medicina preventiva, y sin dejar de tomar en cuenta cambios en sus hábitos nutricionales y motores.

Figura 4. Guía para el mantenimiento de dislipidemias



Nota: American Heart Association Inc, 2018.

### Descripción del hígado

El hígado es, después de la piel, la glándula de mayor tamaño en el cuerpo. Pesa aproximadamente 1500 g, casi el 2,5% del peso de un cuerpo adulto. En el período fetal tardío cumple función hematopoyética y equivale al 5% del peso del cuerpo. De la infancia hasta la adultez se encuentra en el hipocondrio derecho y el epigastrio, se extiende hacia el hipocondrio izquierdo, inferior al diafragma por lo que lo separa de la pleura, pulmones, pericardio y corazón. Todos los nutrientes absorbidos por el tracto gastrointestinal (TGI), con excepción de las grasas,

son conducidos desde un principio al hígado por medio del sistema venoso portal. (Moore y Dalley, 2007, p. 289)

Estos autores destacan que el hígado realiza muchas actividades metabólicas, almacena glucógeno y secreta bilis. La bilis circula desde el hígado por medio de los conductos biliares: los conductos hepáticos izquierdo y derecho se fusionan para formar el conducto hepático común, el cual recibe la desembocadura del conducto cístico para conformar el conducto colédoco. El hígado produce bilis continuamente, pero durante las comidas se acumula y se almacena en la vesícula biliar. Esta concentra la bilis absorbiendo sales y agua. Cuando la comida llega al duodeno, la vesícula biliar envía bilis concentrada por medio de los conductos biliares hasta el duodeno. (p. 289)

Es uno de los órganos productores de linfa más importantes, ya que genera entre una cuarta parte y hasta la mitad de linfa que recibe el conducto torácico. Los vasos linfáticos hepáticos superficiales forman la cubierta hepática externa; los profundos en el tejido conectivo acompañan las ramificaciones de la tríada portal y venas hepáticas. La mayoría de la linfa se forma en los espacios perisinusoidales, de donde se drena hacia los linfáticos profundos en las tríadas portales intralobulillares de los alrededores. (Moore y Dalley, 2007, p. 298)

Los nervios hepáticos se originan en el plexo hepático, el ramo más grande del plexo celíaco. El plexo hepático acompaña las ramas de la arteria hepática y la vena porta hacia el hígado. Está compuesto de fibras simpáticas del plexo celíaco y fibras parasimpáticas de los nervios vagos anterior y posterior. A los vasos y conductos biliares de la tríada portal los acompañan las fibras nerviosas. (Moore y Dalley, 2007, p. 298)

### **Bilis**

La bilis es una solución no enzimática secretada por los hepatocitos. Presenta componentes claves que incluyen: sales biliares (que facilitan la digestión enzimática de las grasas), pigmentos biliares (como la bilirrubina) y el colesterol, (que es excretado en las heces). Las sales biliares

actúan como detergentes para solubilizar las grasas durante la digestión. Estas se forman a partir de los ácidos biliares esteroideos y aminoácidos. (Silverthorn, 2008, p. 689)

La producción de la bilis es formada en los lobulillos hepáticos y es isotónica con el plasma. Se secreta hacia una red de canalículos de pequeños conductillos biliares y de conductos biliares más grandes, que finalmente discurren entre los lobulillos hepáticos interlobulillares, para por último fusionarse para formar los conductos hepáticos macroscópicos. Los ácidos biliares circulan desde el hígado hasta la vesícula biliar por medio de estos conductos y se almacenan en la vesícula para ser utilizados en el futuro. (Munson y Martin, 2008, pp. 1167, 1178)

### **Composición de la bilis**

La composición de la bilis hepática se diferencia de la bilis vesicular, porque en el epitelio de la vesícula se reabsorben agua y aniones inorgánicos como cloruro y bicarbonato. Por este motivo la concentración de la bilis de la vesícula se incrementa de 10 a 15 g/dl. La composición de solutos de la bilis vesicular es aproximadamente de un 80% de ácidos biliares, de un 16% de fosfolípidos, de un 4% de colesterol no esterificado, así como de otros compuestos como bilirrubina conjugada, proteínas, electrolitos, moco, y pocas veces fármacos y sus metabolitos. (Munson y Martin, 2008, p. 1178)

La bilis se encuentra formada por dos componentes: el inorgánico, que está constituido por electrolitos como sodio, potasio, cloro y bicarbonato, y calcio como mineral; y el orgánico, conformado en un 65% por ácidos biliares, un 20% fosfolípidos (lecitinas), un 40% colesterol, un 5% proteínas y 0,3% de pigmento biliares como la bilirrubina. También contiene otros componentes en menor cantidad como enzimas, fármacos, etc. (Gil y Sánchez, 2010, p. 191)

En la dieta occidental las grasas y moléculas relacionadas incluyen triglicéridos, colesterol, fosfolípidos, ácidos grasos de cadena larga y vitaminas liposolubles. Alrededor del 90% de las calorías en grasas provienen de los triglicéridos, ya que constituyen la forma primaria de los lípidos, ya sea que provengan de plantas o de productos animales. En el intestino delgado, a fin de aumentar

la superficie disponible para la digestión enzimática de las grasas, las sales biliares degradan la emulsión en partículas más pequeñas y estables. Esto sucede porque las sales biliares son moléculas anfipáticas, es decir, que presentan una región hidrófoba e hidrófila. (Silverthorn, 2008, p. 696)

La región hidrófoba de las sales biliares se une con la superficie de las gotitas de los lípidos, a diferencia de las cadenas laterales polares que interactúan con el agua, por lo que crean una emulsión estable de pequeñas gotas de grasa hidrosoluble. Este revestimiento de sales biliares de la emulsión intestinal dificulta la digestión porque la lipasa (enzimas que eliminan dos ácidos grasos de cada molécula de triglicérido, obteniendo como resultado un monoglicérido y dos ácidos grasos) es incapaz de penetrar las sales biliares. Es por esto que se necesita de la colipasa. (Silverthorn, 2008, pp. 696-697)

La colipasa es un cofactor proteico secretado por el páncreas. Esta desplaza algunas sales biliares, lo que permite el acceso de la lipasa a las grasas del interior del revestimiento formado por las sales biliares. Conforme avanza la digestión enzimática y mecánica, los ácidos grasos, monoglicéridos, sales biliares, fosfolípidos y colesterol van a formar pequeñas micelas discoideas que entran en la capa acuosa próxima de los enterocitos. (Silverthorn, 2008, p. 697)

### **Mecanismos de secreción de la bilis**

Gil y Sánchez explican que la bilis se secreta al canalículo biliar por medio del polo apical, o también llamado polo biliar, del hepatocito; de ahí se dirige seguidamente por los conductillos biliares intrahepáticos, después al árbol biliar extrahepático y finalmente al conducto biliar común hasta el duodeno. (p. 191)

Mientras se desarrollan los periodos interdigestivos la bilis sigue siendo secretada y se almacena en su mayoría en la vesícula biliar, luego de ingerir un alimento es liberada al intestino, en el duodeno. El volumen final biliar que llega al duodeno presenta tres fracciones: el canalicular,

dependiente e independiente de ácidos biliares, y el ductular independiente de ácidos biliares. (Gil y Sánchez, 2010, p. 192)

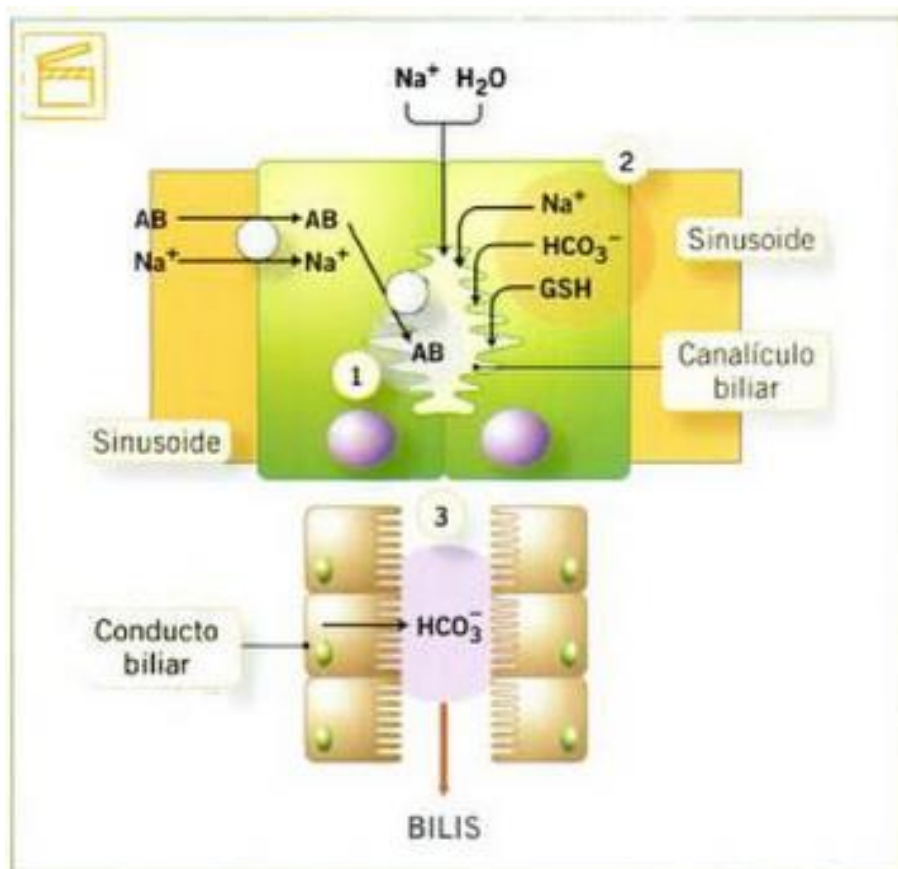
Gil y Sánchez (2010) indican que la porción canalicular dependiente de ácidos biliares es formada por el transporte activo de los aniones orgánicos que han sido captados o sintetizados por la sangre portal del hepatocito hacia la luz del canaliculo. Como se encuentra en el canaliculo, crea un gradiente osmótico que determina la entrada de agua y electrolitos. (p. 192)

Los autores explican que a continuación la fracción canalicular independiente de ácidos biliares se forma por el transporte activo de electrolitos a la luz canalicular, en especial de sodio, pero también pueden participar otros iones orgánicos e inorgánicos (glutación y bicarbonato) y se forma un gradiente osmótico para el paso de agua y otros electrolitos. (p. 192)

Asimismo mencionan que la fracción ductular independiente de ácidos biliares se crea por la secreción activa de bicarbonato, en las células de los conductillos biliares. La formación de esta es estimulada por la secretina que es liberada en respuesta a la comida. Cuando los ácidos biliares que son secretados al canaliculo alcanzan su concentración micelar, crean micelas que solubilizan fosfolípidos y colesterol existentes en las membranas apicales de los hepatocitos, por lo que ambos lípidos entren a la bilis. (p. 192)

También recalcan que si existe un desequilibrio en los lípidos biliares que provoque una disminución de los ácidos biliares y fosfolípidos y/o un incremento en el contenido del colesterol, cabe la posibilidad que el colesterol se precipite y, al hacerlo, forme cálculos biliares. Sin embargo, es más frecuente que estos cálculos biliares sean formados en la vesícula biliar. (p. 192)

Figura 5. Mecanismo de secreción de bilis



Nota: Gil y Sánchez, 2010, p. 192

### **Cálculos de colesterol.**

Munson y Martin (2008) explican que los cálculos de colesterol son el tipo más frecuente de cálculo biliar, ya que evidencian aproximadamente el 80% de los cálculos en habitantes de países desarrollados. Su composición es mayoritariamente o exclusivamente de colesterol. Estos están formados por cristales de colesterol monohidratado, en más de un 50%, y por sales de calcio, pigmentos biliares, proteínas y ácidos grasos. Suelen encontrarse en la vesícula biliar en un entorno estéril. A nivel microscópico se observan cristales finos y largos unidos entre sí por glucoproteínas de mucina; mientras que a nivel macroscópico son de color blanco-amarillento y pueden alcanzar hasta 4.5 centímetros. (p. 1181)

El organismo tiene dos fuentes de colesterol que son la absorción alimentaria y la nueva síntesis hepática (a partir de la acilcoenzima-A, acil-CoA). La mayoría se solubiliza y es secretada a la bilis o se transforma en ácidos biliares. Es sabido que los cálculos biliares se asocian con una concentración sérica disminuida de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y a una concentración sérica elevada de triglicéridos, pero no se ha definido una relación exacta entre los cálculos biliares y el colesterol sérico. (Munson y Martin, 2008, p. 1181)

Munson y Martin (2008) mencionan que el colesterol es insoluble en soluciones acuosas, por lo cual el de la bilis es transportado por las vesículas unilaminares de doble capa (un complejo compuesto por colesterol, fosfolípidos y, en su mayoría, lecitina; o en micelas multilaminares mixtas que son el colesterol, los fosfolípidos y los ácidos biliares. Lo que va a determinar la solubilidad del colesterol libre en la bilis es la cantidad total y las proporciones relativas de colesterol, fosfolípidos y sales biliares. (p.1181)

Recalcan que cuando la concentración de colesterol excede su solubilidad, estos cristales se precipitan en la bilis y terminan formando los cálculos biliares. Para que se formen los cristales de colesterol es necesario que suceda uno o varios de estos factores:

- a) Supersaturación de colesterol: la solubilidad depende de un equilibrio entre las concentraciones de colesterol, fosfolípidos y ácidos biliares. Cuando hay un exceso de colesterol en relación a los fosfolípidos y ácidos biliares (o una disminución de estos últimos), la saturación no es suficiente. El mecanismo más usual es el incremento en la síntesis y secreción de colesterol que se asocia con: obesidad, envejecimiento, efectos farmacológicos, mutaciones en los genes CYP7A1 y MDR3, y la hiposecreción de ácidos biliares (disminución en la producción de ácidos biliares o pérdidas intestinales excesivas).
- b) Nucleación acelerada: es un proceso inicial de condensación y agregación de cristales submicroscópicos de colesterol, estos se forman en la bilis supersaturada, a partículas más grandes. Luego la cristalización forma cristales de colesterol monohidratado, que son los precursores de los cálculos de colesterol. Hay factores pronucleadores, entre los que la mucina es el más importante. Esta presenta un complejo proteínico con un centro

hidrófobo que une el colesterol y compone el nido para la formación del cálculo. Usualmente la vesícula biliar secreta continuamente mucina, pero se ha verificado que incrementa su secreción en la bilis litogénica. También existen antinucleadores que son: apolipoproteínas A-I, A-II y la glucoproteína biliar.

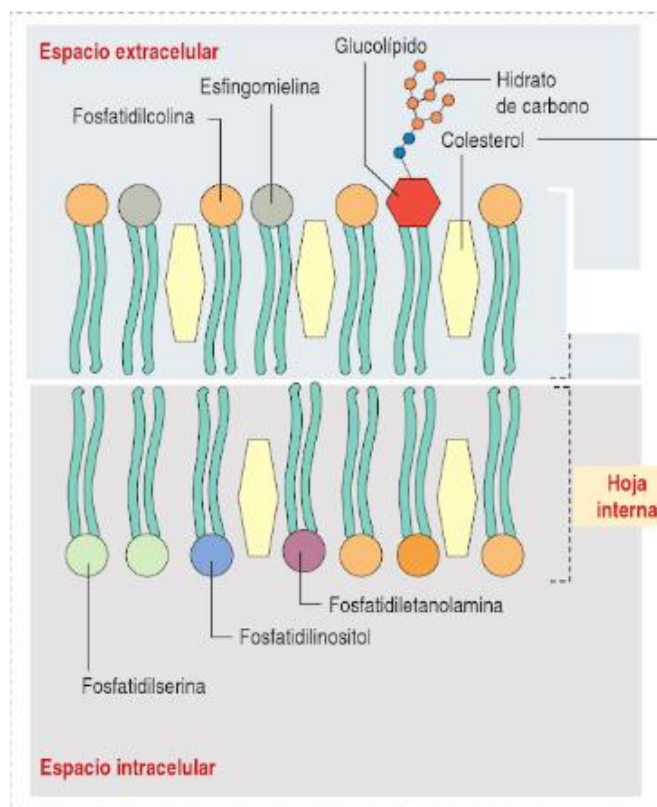
- c) Hipomotilidad de las vesículas/estasis biliar: A menor motilidad hay un vaciamiento incompleto de la bilis. La aparición de cristales dentro de la vesícula y la aglomeración con el tiempo, se ven facilitadas por la estasis biliar. El grado de hipomobilidad aumenta en relación al contenido de colesterol en la vesícula, inclusive en personas sanas. (p.1181)

## **Colesterol**

El colesterol es un elemento esencial de la membrana, se encuentra presente prácticamente en la misma concentración que los fosfolípidos. Presenta una estructura anillada rígida, que se inserta en la bicapa de fosfolípidos para modular la fluidez de la membrana, limita los movimientos que poseen los ácidos grasos de los fosfolípidos a altas temperaturas. (Kierszenbaum, 2008, p. 62)

El colesterol solamente se encuentra en las membranas de las células animales, y se localiza en mayor concentración en la membrana plasmática de las células nerviosas y en las sales biliares. Forma parte de las lipoproteínas que transportan lípidos al corriente sanguíneo. Los vertebrados sintetizan el colesterol de forma endógena en el hígado e intestino delgado, mientras que de forma exógena la obtienen de la dieta, obtenida de fuentes animales como: huevo, leche e hígado. Su concentración se puede medir por medio de un examen sanguíneo y depende de factores genéticos, actividad física, edad, dieta y frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas. (Ojea y Cárdenas, 2014, p.49)

Figura 6. Estructura de la Membrana Plasmática



Nota: Kierszenbaum, 2008, p. 62

Patton y Thibodeau (2016), señalan que el colesterol es un lípido esteroide que se encarga de ejecutar muchas funciones importantes en el organismo. Se combina con fosfolípidos en la membrana de la célula para lograr estabilizar su estructura en bicapa. El cuerpo utiliza el colesterol como punto de inicio para la formación de hormonas esteroideas como lo son: estrógenos, testosterona y cortisona. (p. 28)

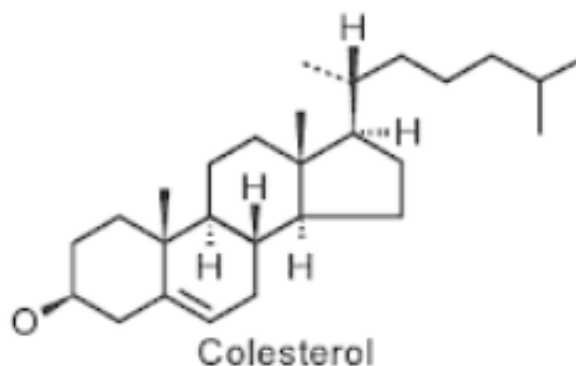
Freeman y Junge (2008), explican que el colesterol que se existe en nuestra sangre es transportado por muchas partículas distintas, las principales son las lipoproteínas de alta densidad, también llamadas HDL, y las lipoproteínas de baja densidad, LDL. Cada una tiene finalidades distintas en los vasos sanguíneos y en la posibilidad de que éstos bloqueen los mismos. Menciona en resumen que las LDL provocan enfermedades cardiovasculares y las HDL protegen al cuerpo de estas. (p. 17)

También mencionan que, al hablar de niveles de colesterol, no es solo relevante ocuparse de su nivel total, sino del análisis de cada una de sus lipoproteínas; ya que dos pacientes pueden tener los mismos niveles de colesterol total (inferiores a 200 mg/dl, el cual se considera un nivel “seguro”) y aún así presentar un riesgo elevado de padecer una enfermedad cardiovascular porque no tienen la cantidad idónea de HDL, o poseen factores de riesgo que los tornan propensos a obstrucción arterial. (Freeman y Junge, 2008, pp. 17-18)

### **Síntesis del colesterol.**

El colesterol tiene un esqueleto de 27 átomos de carbono y se sintetiza exclusivamente a partir de restos de acetil-CoA. Es el producto más importante del metabolismo de los isoprenoides en los humanos. La biosíntesis del colesterol se realiza en tres compartimentos distintos. Los primeros dos pasos concuerdan con la síntesis de cuerpos cetónicos mitocondriales, en el citosol. (Müller-Esterl, 2008, p. 562)

Figura 7. Estructura de la molécula de colesterol



Nota: Munson y Martin, 2008, p. 1179

Como primer paso la acetil-CoA se une a otra acetil-CoA con el acetoacetyl-CoA. Seguidamente la hidroximetilglutaril-CoA sintasa adiciona otro acetil-CoA al acetoacetyl-CoA, originando así: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). La HMG-CoA se reduce a mevalonato con la ayuda de NADPH. Es en este punto cuando la HMG-CoA reductasa, que es una enzima tetramérica se une a la membrana del retículo endoplásmico, causa una reacción casi irreversible en la biosíntesis del colesterol. (Müller-Esterl, 2008, pp. 562-563)

El colesterol es un componente muy importante presente en las membranas celulares y conforma estructuralmente las hormonas esteroides. Se obtiene a partir de la dieta (productos animales), pero por ser una molécula tan crucial para las células del organismo, el cuerpo las sintetiza sino se consume suficiente en la dieta. Se puede producir a partir de acetilCoA, con lo que resulta sencillo agregar o eliminar grupos funcionales a los anillos carbonados para transformar el colesterol en varias hormonas o esteroides. (Silverthorn, 2008, p. 113).

### **Funciones del colesterol.**

El colesterol cumple diversas funciones en el ser humano, entre ellas se destacan: ser un componente de la membrana celular con efecto modulador sobre el estado fluido de la membrana, su efecto aislante en las fibras nerviosas, constituir un componente esencial de ácidos y sales

biliares, las hormonas esteroideas se derivan del colesterol y, finalmente, es parte de la esterificación del cuerpo a ésteres de colesterol (Vasudevan, Sreekumari y Vaidyanathan, 2011, p. 146).

Mataix y Carazo (2013) indican sus funciones más detalladamente:

- a) Formación de membranas biológicas. Junto a los fosfolípidos, son los dos componentes lipídicos que entran a formar parte de la membrana, contribuyendo asimismo a las características funcionales de la misma.
- b) Formación de compuestos de trascendencia biológica. El colesterol es precursor de importantes compuestos biológicos como se muestra a continuación:
  - Ácidos biliares, a partir de los cuales se formarán las sales biliares que tienen diversas funciones:
    - Mecanismo de eliminación del exceso de colesterol corporal, que se transforma en el hígado en sales biliares.
    - Permiten junto con los fosfolípidos de la bilis, solubilizar el colesterol que se excreta en esa secreción, y que de no ser así, se precipitan formando cálculos vesiculares.
    - Hacen posible la solubilización de la grasa para poder ser atacada por las enzimas pancreáticas; posteriormente facilita la absorción de los productos resultantes de la digestión grasa.
  - Hormonas esteroídicas: A partir del colesterol se forman una serie de hormonas, como son las esteroídicas adrenales (aldosterona), las sexuales, tanto masculinas (andrógenos) como femeninas (estrógenos y progesterona), y algunas placentarias.
  - Vitamina D<sub>3</sub>. (pp.72-73)

### **Clasificación bioquímica.**

El colesterol es el miembro más abundante de la familia de los esteroides, ya que es el precursor de estos. Es biosintetizado a partir del escualeno, un triterpeno. Puesto que tiene ocho centros asimétricos, es posible la existencia de 256 estereoisómeros, pero solamente uno existe en la naturaleza (Yurkanis, 2008, p. 515).

## **HMG-CoA reductasa**

La HMG-CoA reductasa es una proteína integral de membrana del retículo endoplásmico. Es una enzima que cataliza la formación de mevalonato, establece la etapa limitante de la biosíntesis del colesterol. Un humano produce alrededor de 800 mg de colesterol, mayoritariamente en el hígado, pero también lo produce en tejidos periféricos como el intestino. La velocidad de formación del colesterol está determinada por la concentración celular en estos órganos. La retroregulación está mediada por cambios en la cantidad y actividad de la HMG-CoA reductasa, ya que cataliza la formación de mevalonato y establece así la etapa limitante de la biosíntesis de colesterol. (Berg, Tymoczko y Stryer, 2008, pp. 740-742)

## **Lípidos**

Los lípidos son biomoléculas que se encuentran compuestas por carbono, hidrógeno y oxígeno, son compuestos no polares, por lo que no son muy solubles en agua. Se les llama grasas si son sólidos a temperatura ambiente (la mayoría de origen animal) y aceites si son líquidos a la misma temperatura (derivados de plantas). Los lípidos se dividen en tres categorías: fosfolípidos, esteroides y eicosanoides. (Silverthorn, 2008, p. 27)

Los lípidos y fosfolípidos son muy similares estructuralmente, pues contienen una molécula simple de tres carbonos (glicerol) y moléculas largas (ácidos grasos). La diferencia es que los fosfolípidos incluyen el grupo fosfato ( $H_2PO_4$ ); de ahí el nombre que reciben. Los ácidos grasos son cadenas largas de átomos de carbono que se unen a hidrógenos, además tienen un grupo carboxilo en un extremo ( $-COOH$ ). Se dividen en saturados (no tienen enlaces dobles entre los carbonos), monosaturados (solamente presentan un enlace) o polisaturados (dos o más enlaces); cuanto más saturado sea el ácido graso, más probabilidad presenta de ser sólido a temperatura ambiente. (Silverthorn, 2008, pp. 27-28)

Se pensaba que conforme más insaturada era una grasa, sería menos dañina. No obstante, estudios recientes sugieren que las grasas monoinsaturadas, como el aceite de oliva, pueden ser más sanas. Las grasas trans son aceites vegetales insaturados a los que los productores les unen hidrógenos para volverlos más sólidos a temperatura ambiente, como la margarina; y se consideraban más sanos que las grasas animales saturadas como la manteca de cerdo o res, pero nuevas investigaciones indican que las grasas trans pueden provocar enfermedades cardiovasculares, al igual que las grasas animales saturadas. (Silverthorn, 2008, p. 29)

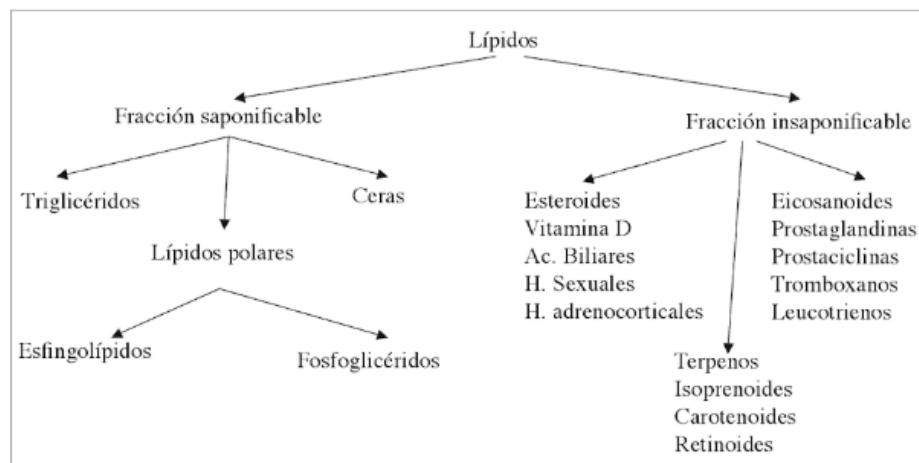
### **Clasificación de los lípidos**

Según Muschiatti (2015):

Los lípidos se clasifican en lípidos saponificables y lípidos insaponificables. Los lípidos saponificables son aquellos que poseen ácidos grasos en su estructura y por reacción con una base fuerte (hidróxido de potasio o hidróxido de sodio) dan sales sódicas o potásicas, que reciben el nombre de jabones. A esta reacción se la conoce como reacción de saponificación.

Los lípidos insaponificables son los constituyentes no glicéridos de los aceites y representan la fracción insoluble luego de que los glicéridos se someten a la reacción de saponificación. Entre los lípidos insaponificables se encuentran los terpenos, esteroides y las prostaglandinas. (p.2)

Figura 8. Clasificación de lípidos

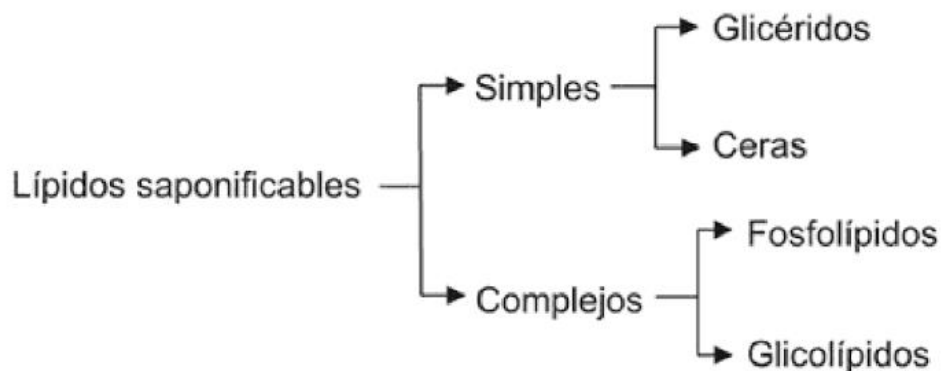


Nota: Soriano, 2011, p.86

### Saponificables

Los lípidos saponificables conforman a los derivados por esterificación o modificaciones de los ácidos grasos y son sintetizados en el organismo gracias a la unión sucesiva de unidades de dos átomos de carbono. Incluyen a los simples (acilglicéridos conocidos como grasas y ceras) y los complejos (glicolípidos y fosfolípidos que son lecitina y cefalina) (Pariona, 2008, p.4-5)

Figura 9. Clasificación de lípidos

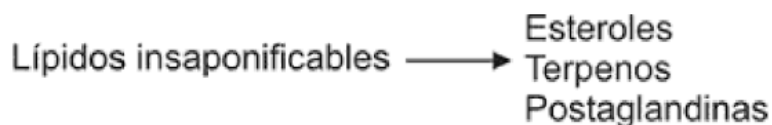


Nota: Muschietti, 2015, p. 2

## Insaponificables

Son sintetizados a partir del isopreno, que es una unidad básica de cinco átomos de carbono. Este grupo se ve conformado por: terpenos (retinoides, carotenoides, tocoferoles), esteroides (esteroles, sales y ácidos biliares y hormonas esteroideas) y prostaglandinas (constituida por veinte átomos de carbono que forman un anillo ciclopentano y dos cadenas alifáticas). (Pariona, 2008, p.5)

Figura 10. Lípidos insaponificables

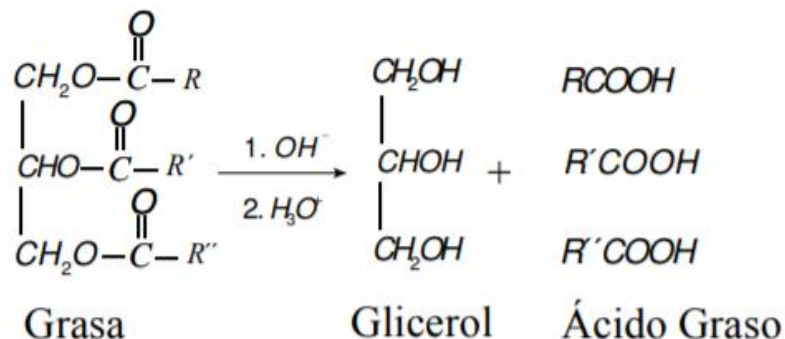


Nota: Muschiatti, 2015, p.2

## Digestión de Lípidos

Cerca del 97% de los lípidos de la dieta son triglicéridos; mientras que el resto se encuentra en forma de fosfolípidos y colesterol. Solamente una pequeña cantidad de las grasas son digeridas en la boca por la lipasa lingual, seguida por la lipasa gástrica. Los triglicéridos de cadena corta son hidrolizados por la lipasa gástrica y dan como resultado ácidos grasos y glicerol. (Mahan y Raymond, 2017, p. 13)

Figura 11. Hidrólisis de una grasa



Nota: Pariona, 2008, p. 6

En el estómago es donde se realiza mayormente esta labor porque en la boca el alimento no se mantiene el tiempo suficiente. Una parte de los triglicéridos es degradada en estómago, pero la gran mayoría lo es en el duodeno y el yeyuno. Esta acción es llevada a cabo por la lipasa pancreática; la cual necesita de la colipasa para ejercer su efecto hidrolítico. Para que esto suceda es necesario que las gotas de grasas que provienen del estómago emulsionen con sales biliares, aumenten su superficie y así logren el ataque lipásico. (Mataix y Carazo, 2013, p.73)

Mahan y Raymond (2017) explican que en su mayor parte la digestión de las grasas sucede en el intestino delgado, por la acción emulsificante de las sales biliares y la hidrólisis por la lipasa pancreática. También mencionan que la capacidad de digestión y absorción de las grasas ingeridas por la dieta superan las necesidades normales. (p. 13)

Cuando las grasas y las proteínas entran al intestino, estimulan la liberación de CCK, secretina y GIP. Al suceder esto inhiben la secreción y motilidad del estómago, lo que tiene como consecuencia retrasar la liberación de lípidos. Es por esto que muchas comidas copiosas y ricas en grasas permanecen en el estómago hasta por más de cuatro horas. La CCK también estimula la secreción biliar y pancreática. La reducción de las gotas de grasa es posible por la acción peristáltica del intestino delgado y la tensoactiva y emulsionante de la bilis, con el fin de que sean más accesibles a la digestión por la lipasa pancreática, que es la enzima más potente para la digestión de lípidos. (Mahan y Raymond, 2017, p. 13)

Se secreta aproximadamente un litro de bilis diariamente. Esta se encuentra almacenada en la vesícula biliar (órgano de almacenamiento), por el estímulo del alimento en el estómago y el duodeno. La bilis es la encargada de la emulsificación de los lípidos en el intestino delgado. Los lípidos son digeridos principalmente por la lipasa pancreática, convirtiéndolos en ácidos grasos libres y monoglicéridos. (Mahan y Raymond, 2017, p. 13)

Mahan y Raymond (2017) explican que: “La lipasa pancreática normalmente escinde el primer y tercer ácidos grasos, dejando un ácido graso único esterificado con el carbono del glicerol en medio”. En el momento que la concentración de sales biliares llega a un tope, forman micelas. Estas están conformadas por ácidos grasos monoglicéridos, colesterol, sales biliares y otros lípidos. Estas micelas se colocan con el extremo polar de las moléculas hacia el entorno acuoso del lumen intestinal. Los lípidos se disuelven en la porción central de las micelas y los transportan al borde cepillo del intestino. (p. 13)

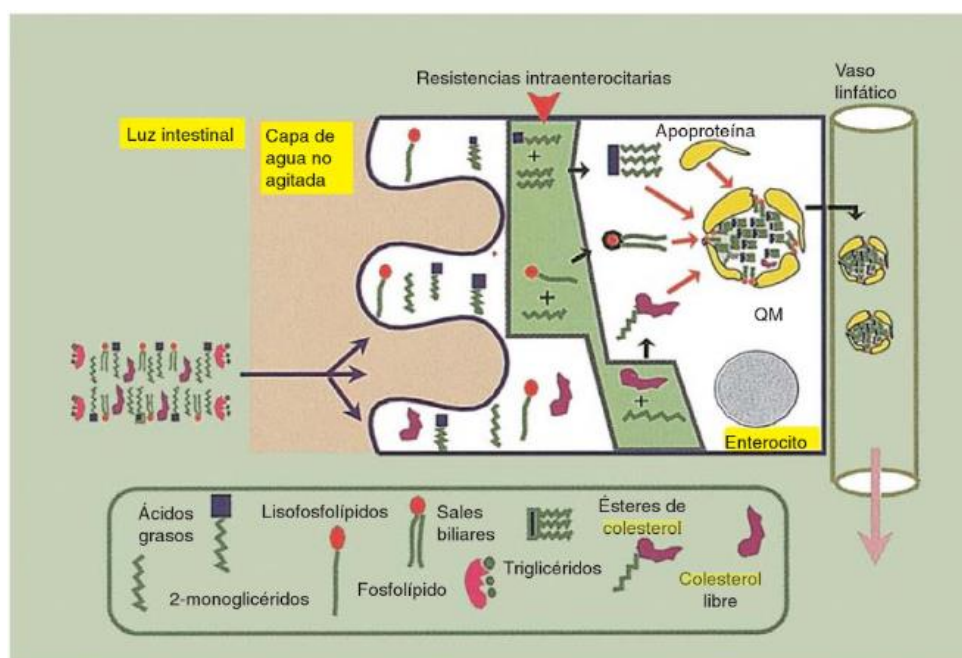
Es aquí donde los lípidos llegan a la superficie de la capa de agua estacionaria o CAE (lámina un poco ácida y acuosa que forma el límite entre la luz intestinal y las membranas del borde cepillo) y se separan de las micelas. El resto de las micelas vuelve al lumen para su transporte. En la sección lipófila del CAE son liberados los monoglicéridos y ácidos grasos, que de aquí se difunden a las membranas más lipófilas del borde cepillo. Cuando los componentes lipídicos han sido liberados, las sales biliares de la luz se reabsorben de manera activa en el íleon terminal y se devuelven al hígado para nuevamente entrar al intestino en forma de secreciones biliares, a esto se le llama: circulación enterohepática. Los ácidos biliares circulan de 3 a 13 veces al día, dependiendo de la cantidad de alimentos ingeridos. (p. 13)

Los ácidos grasos logran atravesar la membrana del borde cepillo por difusión pasiva ( la cual no requiere energía) y transporte activo. Cuando existe una concentración baja de ácidos grasos, los mecanismos principales son los mediados por transportadores; pero cuando la concentración de ácidos grasos en el lumen intestinal es alta, la absorción por medio de difusión pasiva es importante. (p. 13)

Cuando los ácidos grasos y monoglicéridos se encuentran en los enterocitos, se vuelven a ensamblar en nuevos triglicéridos que, junto con el colesterol, las vitaminas liposolubles y los fosfolípidos, son envueltos por una cubierta de lipoproteína. Así es como se forman los quilomicrones. Pasan al sistema linfático, en vez de entrar a la sangre portal, son transportados al conducto torácico y drenados hasta la circulación sistémica, en la unión de las venas yugular interna izquierda y la subclavia izquierda. (p. 13-14)

Los quilomicrones son transportados por circulación sanguínea a diferentes tejidos (hígado, tejido adiposo y músculo). A nivel hepático los triglicéridos que provienen de los quilomicrones son empaquetados nuevamente en lipoproteínas de muy baja densidad y transportados hasta el tejido adiposo, para ser metabolizado y almacenado. (p. 14)

Figura 12. Absorción de productos provenientes de la digestión lipídica



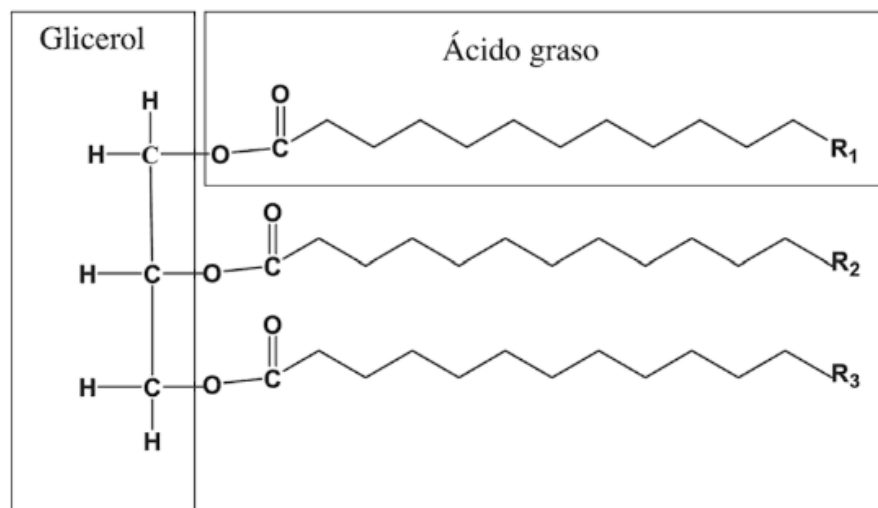
Nota: Mataix y Carazo, 2013, p. 76

## Triglicéridos

Correctamente denominados triacilgliceroles, son la forma de lípidos más importante del cuerpo, contemplan más del 90% de nuestros lípidos. Los niveles alterados de triglicéridos sanguíneos son importantes indicadores de enfermedad arterial, nos demuestra que un nivel aumentado de triacilglicéridos en ayunas se asocia con un mayor riesgo de enfermedad. (Silverthorn, 2008, p. 29).

De acuerdo con Patton y Thibodeau (2016), los triglicéridos son moléculas lipídicas que se encuentran conformadas por: una cabeza, que es una unidad de glicerol, y tres colas, que son ácidos grasos. Sus enlaces pueden romperse y es así como liberan energía; por este motivo los triglicéridos son eficaces para el almacenamiento de energía en las células, que puede ser utilizada posteriormente. Los triglicéridos son almacenados en el tejido graso, tanto alrededor de los órganos como debajo de la piel, y son útiles para estabilizar y proteger estructuras corporales. (pp. 27-28)

Figura 13. Estructura de un triglicérido



Nota: Soriano, 2011, p. 77

### Síntesis de Triglicéridos.

La síntesis se lleva cabo principalmente en el intestino, hígado y tejido adiposo. Da inicio con la unión del glicerol-fosfato con un ácido graso, que da como resultado el ácido fosfatídico; el

cual, por la acción sintetasa pierde el fosfato e incorpora otros ácidos grasos para crear paulatinamente diacilgliceroles o triacilgliceroles. Es en el intestino e hígado donde se sintetizan triglicéridos para su exportación a otros tejidos, a diferencia del tejido adiposo que sintetiza triglicéridos para almacenarlos como reserva. Debido a esto los triglicéridos que se encuentran en el plasma proceden del intestino e hígado. (Gil y Sánchez, 2010, p. 280)

En el intestino los triglicéridos son sintetizados a partir de los ácidos grasos procedentes de la hidrólisis de triglicéridos ingeridos, por lo que los triglicéridos de la dieta se separan en el lumen intestinal en sus componentes (ácidos grasos y colesterol) y se vuelven a unir en el enterocito. Esta hidrólisis y resíntesis es la que hace posible su absorción. (Gil y Sánchez, 2010, p. 280)

En el hígado se sintetizan a partir de los ácidos grasos circulantes en el plasma. Esto se realiza a partir de los intermediarios del metabolismo de glúcidos. El exceso de glucosa de producción postprandial se utiliza para la síntesis de triglicéridos, que se exportan para ser utilizados por los tejidos periféricos o para ser posteriormente almacenados. (Gil y Sánchez, 2010, pp. 280-281).

### **Funciones de los triglicéridos.**

Los lípidos en forma de triglicéridos desempeñan una función crítica en el metabolismo como sustancias fundamentales para el almacenamiento de energía en el organismo (Gil y Sánchez, 2010, p. 22). Por lo tanto es justo decir que estos compuestos lipídicos son esenciales en el metabolismo del ser humano.

Gil y Sánchez (2010, p.22) destacan además que, cuando el contenido calórico de la dieta excede los requerimientos energéticos inmediatos del individuo, los hidratos de carbono y, en menor medida los aminoácidos, pueden ser transformados en ácidos grasos y esterificados con glicerol para formar triglicéridos. Estos representan una forma muy eficiente de almacenar energía, ya que su valor energético es alrededor de 9 Kcal/g, frente a los hidratos de carbono y a las proteínas, cuyo valor energético es solo de 4 Kcal/g.

### Clasificación bioquímica.

Los triglicéridos son compuestos que en cada uno de los tres grupos OH del glicerol forman un éster con un ácido graso. Si los componentes de los tres ácidos grasos de un triglicérido son los mismos, este compuesto se llama triglicérido simple. Los triglicéridos mixtos, por otra parte, contienen componentes de dos o tres ácidos grasos diferentes y son más comunes que los simples (Yurkanis, 2008, p. 503).

### Ácidos grasos.

Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos de cadena larga y tienen un par de átomos de carbono entre el 12 y 24. Esto sucede porque la síntesis biológica se realiza por la unión continua de unidades de dos átomos de carbono. Según su naturaleza hidrocarbonada se pueden clasificar en: saturados e insaturados. (Pariona, 2008, p. 6)

Tabla 3. Composición de grasas y aceites de diferentes fuentes

Nombre	Carbonos	Estructura	Punto de fusión °C
<b>Saturados</b>			
Láurico	12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	44
Mirístico	14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	58
Palmítico	16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	63
Esteárico	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	70
Araquídico	20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	75

Insaturados			
Palmitoleico	16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}(\text{cis})$	32
Oleico	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}(\text{cis})$	4
Ricinoleico	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}(\text{cis})$	5
Linoleico	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}(\text{cis, cis})$	-5
Araquidónico	20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}(\text{todo cis})$	-50

Nota: Pariona, 2008, p. 7

### Ácidos grasos saturados.

Son muy poco reactivos y tienen un número par de átomos de carbono. Los que tienen 10 átomos de carbono son líquidos a temperatura ambiente y parcialmente solubles en agua; los que tienen más de 12 carbonos son sólidos y casi insolubles en agua. Cuando se encuentran en estado sólido se acomodan de forma alternada todo-anti, con lo que logran una máxima simetría al cristal. Su punto de fusión aumenta conforme aumenta la longitud de su cadena. (Pariona, 2008, p. 8)

### Ácidos grasos insaturados.

Las insaturaciones usualmente son tipo cis, por lo que la molécula se observa angulada y es la que hace que el punto de fusión sea más bajo que los puntos de fusión de los ácidos grasos saturados homólogos. Cuando los dobles enlaces son trans, los puntos de fusión son muy semejantes a los de los ácidos grasos saturados. (Pariona, 2008, p. 8-9)

Algunos ácidos grasos poliinsaturados no pueden ser sintetizados por el ser humano. Se les llama ácidos grasos esenciales, porque su función biológica es muy importante. Este es el motivo por el que deben ser administrados en la dieta. He aquí algunas de las razones por las cuales son fundamentales: reemplazan a los ácidos grasos saturados, disminuyen la síntesis de ácidos grasos

saturados, reducen los niveles circulantes de lipoproteínas y regulan la síntesis de eicosanoides. (Pariona, 2008, p. 9)

Pariona (2008) menciona que “altos niveles de lipoproteínas en circulación pueden ser un factor de varias enfermedades y la excesiva formación de eicosanoides puede ser un elemento común a muchas enfermedades.” Es por esto que se debe tener una dieta adecuada con ácidos grasos esenciales. (p. 9)

Tabla 4. Ácidos grasos insaturados

<b>Nombre común</b>	<b>Nombre IUPAC</b>	<b>Abreviatura</b>
<b>Palmitoleico</b>	9-cis hexadecenoico	C16:1
<b>Oleico</b>	9-cis octadecenoico	C18:1
<b>Linoleico</b>	9,12 todo-cis octadecadienoico	C18:2
<b>Linolénico</b>	9,12,15 todo-cis octadecatrienoico	C18:3
<b>Araquidónico</b>	5,8,11,14 todo-cis eicosatetraenoico	C20:4

Nota: Pariona, 2008, p.11

### ***Ácidos grasos esenciales.***

Se les llama ácidos grasos esenciales porque no pueden ser sintetizados por el cuerpo y cumplen un papel muy importante en el metabolismo. Los dos ácidos grasos poliinsaturados que no podemos producir son el ácido linoleico y el ácido alfa-linolénico. Son fundamentales para el mantenimiento de las membranas celulares, producir las prostaglandinas que regulan muchos procesos como inflamación y coagulación sanguínea. (Pariona, 2008, p. 11-12)

### *Omega 3.*

Podemos encontrar ácidos grasos Omega 3 de cadena corta y cadena larga. Se pueden hallar en alta proporción en tejidos de ciertos pescados y algunas fuentes vegetales como las semillas de linaza, mostaza, calabaza, soya, hortalizas de hojas verdes y cereales. Se ha evidenciado que el consumo de grandes cantidades aumenta el tiempo de coagulación sanguínea. Esto demuestra por qué algunas comunidades, como esquimales y japonesas, tienen una incidencia bastante baja de enfermedades cardiovasculares. (Pariona, 2008, p. 12)

El Omega 3 de cadena corta o alfa-linolénico de cadena corta se encuentra en aceites vegetales que tienen 18 átomos de carbono, como la soya y la canola. Los de cadena larga se hallan en aceites marinos que tienen más de 18 átomos de carbono e incluyen el alfa-linolénico y sus derivados. Los ácidos grasos Eicosapentaenoico (EPA) y Docosahexaenoico (DHA) se encuentran en pescados más grasos como el bacalao, el salmón y la sardina. (Pariona, 2008, p. 12)

Algunas de sus funciones son ayudar en las enfermedades con alteraciones cardiovasculares, la diabetes tipo 2, la trombosis y la coagulación sanguínea; mejoran la función inmunológica disminuyendo la agregación plaquetaria, reduce la respuesta inflamatoria y mejora la dilatación de arterias; disminuye el nivel de triglicéridos y eleva el HDL (con lo cual protege el corazón y las arterias). (Pariona, 2008, p. 12-13)

### *Omega 6.*

Se pueden encontrar en aceites vegetales de girasol, maíz, soya, calabaza, pepita de uva y en el germen de trigo. Algunas de sus funciones tienen amplios efectos biológicos (los Omega 6, por ejemplo, interactúan con los efectos de los Omega 3), como el alivio de inflamaciones relacionadas con la artritis reumatoide y síntomas del síndrome premenstrual; y ayudan a disminuir el nivel de colesterol total y LDL. (Pariona, 2008, p. 13)

Figura 14. Influencia de los diferentes tipos de ácidos grasos sobre distintos factores de riesgo cardiovascular.

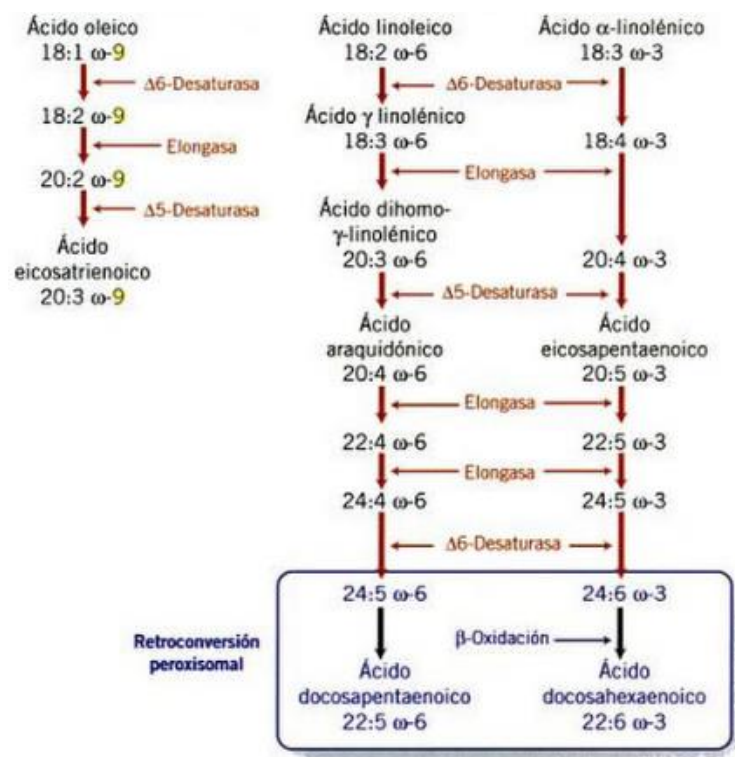
Tipo de grasa y aceite	ATEROSCLEROSIS				TROMBOSIS			
	CT, c-LDL	c-HDL	LDL-oxi	TG-VLDL	Presión arterial	Agregación plaquetaria	Luz de la arteria	Coagulación sanguínea
Grasa animal y aceite de coco y de palma (grasa saturada)	↑	↑	=	=	↑	↑	↓	↑
Aceite de oliva (ácido monoinsaturado, oleico)	↓	↑	↓	=	↓	↓	↑	↓
Aceite de semilla de girasol, maíz, soja, etc. (ácido diinsaturado, linoleico)	↓	=	↑	=	=	=	=	=
Aceite de pescado (ácido poliinsaturado ω-3)	=	=	↑	↓	=	↓	↑	=

CT.- Colesterol total c-LDL.- Colesterol LDL c-HDL.- Colesterol HDL LDL-oxi.- LDL-oxidada TG-VLDL.- Triglicéridos en VLDL

Nota: Mataix y Carazo, 2013, p. 86

### *omega 9.*

Esta familia se representa principalmente por el ácido oleico, C18:1, es abundante en aceites de origen vegetal como es el aceite de oliva o girasol y también de tejidos animales. Su consumo, tiene efectos importantes a nivel vascular ya que disminuye el colesterol-LDL y el colesterol total, y en algunos casos se observa un incremento de colesterol-HDL sin modificar la concentración de triglicéridos. Debemos tener en cuenta que el omega 9 no es un ácido graso esencial porque nuestro organismo lo puede formar por la insaturación del ácido esteárico, C18:0 o por la elongación e insaturación del ácido palmítico, C16:0, formados por el organismo y abundantes en muchos alimentos. (Aranceta y Gil, 2010, p.67)

Figura 15. Transformación metabólica de los ácidos grasos  $\omega$ -9,  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3

(Gil y Sánchez, 2010, p.308)

## Fosfolípidos

Los fosfolípidos son similares a los triglicéridos, pero poseen unidades que contienen fósforos denominados fosfatos. El fosfato en la base de la cabeza del glicerol atrae agua; mientras que su cola, por el contrario, la repele. Esta estructura permite formar una bicapa en agua que constituye la base de la membrana celular; las cabezas que atraen el agua se orientan hacia ella, y las colas que la repelen se alejan unas de otras. (Patton y Thibodeau, 2016, p. 28).

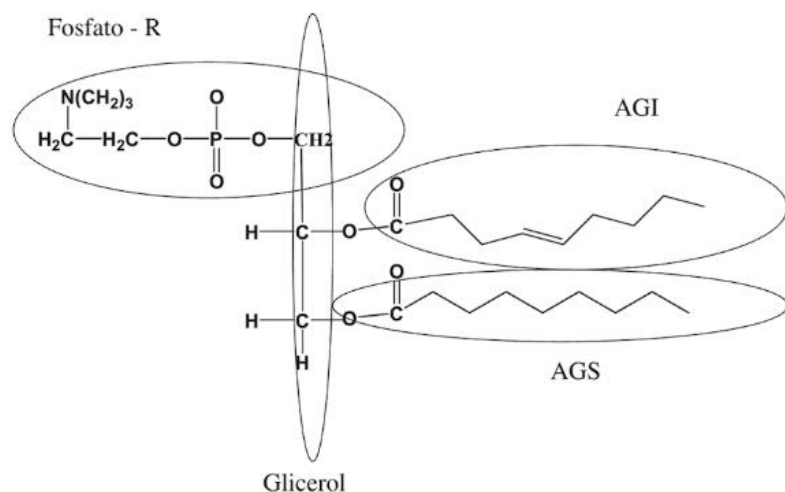
Al poseer estructura polar muestra una afinidad con compuestos hidrosolubles, gracias al ácido fosfórico y a la base orgánica muy hidrofílica, así como con compuestos liposolubles que actúan como tensioactivos; lo cual es debido a los ácidos grasos. Por estas propiedades es que, en contacto con un medio acuoso, tienden a colocarse en la superficie y formar una doble capa (extremos hidrófilos dentro del agua) y constituir una micela (extremos hidrófobos lejos del agua).

Por lo que conforman la base química de las membranas, ya que integran capas de separación entre compartimentos. (Soriano, 2011, p. 84)

Es de suma importancia que a temperatura corporal las membranas no sean excesivamente líquidas ni rígidas, ya que deben conservar cierta flexibilidad que les permita repararse, englobar materiales y desplazar proteínas y otros materiales que necesiten atravesarla. Estas características son otorgadas por los ácidos grasos, en su mayoría por ácidos grasos esenciales, que proveen el grado justo de insaturación que facilita un equilibrio entre fluidez y rigidez. (p. 85)

La lecitina es el fosfolípido más abundante. Actúa transportando y utilizando ácidos grasos por medio de la enzima lecitin-colesterol-acil-transferasa (LCAT). Es posible encontrarla en alimentos como emulgente en quesos y margarinas, y está presente en grandes cantidades en el hígado, la soya y la yema de huevo. (p. 85)

Figura 16. Estructura de un fosfolípido



Nota: Soriano, 2011, p. 85

### Síntesis de fosfolípidos.

Gil y Sánchez (2010, p. 293) indican que el punto de partida para la síntesis de fosfolípidos es el ácido fosfatídico, sintetizado en el retículo endoplasmático y en la membrana mitocondrial externa a partir de glicerol-fosfato y ácidos grasos. El glicerol-fosfato procede de la dihidroxiacetona de la glucólisis y del glicerol (en menor medida). Además son necesarios alcoholes, entre los que cabe destacar la colina procedente de la dieta.

### **Clasificación bioquímica.**

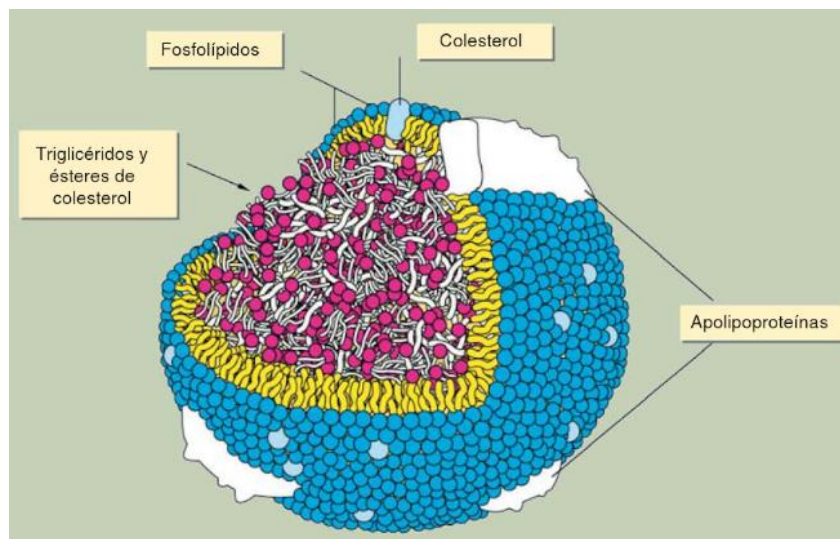
Las dos principales clases de fosfolípidos son los fosfoglicéridos y los esfingolípidos. Los fosfoglicéridos (llamados también fosfoacilgliceroles) son semejantes a los triglicéridos, excepto que en el grupo terminal OH de glicerol forma un éster con el ácido fosfórico dando como resultado un ácido fosfatídico (Yurkanis, 2008, p. 509). Las cadenas de ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos son propensas a reaccionar con el O<sub>2</sub>, igual que la reacción de grasas y aceites con el O<sub>2</sub>, produciendo una degradación de membrana cuando estos forman la bicapa (Yurkanis, 2008, p. 510).

Los esfingolípidos se encuentran también en la membrana. Son los principales componentes lipídicos de las vainas de mielina de las fibras nerviosas. Estas contienen esfingosina, en lugar de glicerol. El grupo amino de la esfingosina está unido al grupo acilo de un ácido graso (Yurkanis, 2008, p. 511).

### **Lipoproteínas**

Son partículas formadas por una fracción proteica denominada apolipoproteína y una fracción lipídica cuya función es la de solubilizar y transportar lípidos en el plasma. Su función consiste en empaquetar los lípidos insolubles en el plasma proveniente de los alimentos y los sintetizados por el organismo, que son transportados desde el intestino y el hígado a los tejidos y viceversa; devolviendo luego el colesterol al hígado para su eliminación del organismo en forma de ácidos biliares (Baynes y Dominiczak, 2014, p. 214).

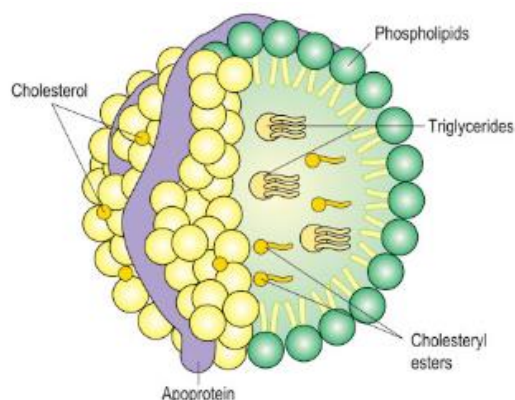
Figura 17. Estructura general de una lipoproteína



Nota: Mataix y Carazo, 2013, p. 77

Para solubilizar los lípidos estos se unen a unas proteínas plasmáticas o apoproteínas; de esta manera se forman macrocomplejos lípidoproteicos, mejor conocidos como lipoproteínas. Estas últimas están constituidas por triglicéridos y ésteres de colesterol. Se encuentran rodeados por fosfolípidos, colesterol no esterificado y proteínas. Existen otras lipoproteínas que se asemejan, pero con la diferencia de que cambian las proporciones de los triglicéridos, el colesterol y los tipos y la cantidad de apoproteínas. (Mataix y Carazo, 2013, p. 77)

Figura 18. Lipoproteína



Nota: Baynes y Dominiczak, 2014, p. 215

Las lipoproteínas plasmáticas se identifican muy bien, ya que los cambios en la concentración relativa permiten que se diagnostique la aterosclerosis. Además, las lipoproteínas transportan lípidos entre los tejidos por medio de la sangre y participan en el metabolismo de lípidos. Cuando una persona se encuentra en ayunas hay cuatro tipos de lipoproteínas plasmáticas, luego de la absorción hay un quinto tipo de lipoproteína que se llama quilomicron. Se clasifican de acuerdo a su densidad, por ultracentrifugación y electroforesis. Los componentes proteicos de la partícula lipoproteica se le llama: apolipoproteína. Cada tipo de lipoproteína tiene una composición de apolipoproteína distinta. (Devlin, 2006, p. 127)

Tabla 5. Características de lipoproteínas

Lipoproteína	Densidad	Componente principal	Apolipoproteínas	Origen	Catabolismo
<b>Quilomicrones y remanentes</b>	<<1.006	Triglicéridos y colesterol de dieta	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E	Intestino	Hidrólisis por LPL, incorporación al hígado del remanente apoE
<b>VLDL</b>	<<1.006	Triglicéridos endógenos	B-100, C-I, C-II, C-III, E	Hígado	Hidrólisis por LPL

<b>IDL</b>	1.006-1.019	Triglicéridos endógenos	B-100, C-I, C-II, C-III, E	Catabolismo de VLDL	Convertida a LDL por HL (50%), incorporación al hígado por apoE (50%)
<b>LDL</b>	1.019-1.063	Ésteres de colesterol	B-100	Catabolismo de VLDL	Incorporación al hígado por apoE-receptor LDL (75%)
<b>HDL</b>	1.063-1.21	Fosfolípidos y ésteres de colesterol	A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, E	Intestino, hígado, plasma	Incorporación del colesterol al hígado. Transferencia del éster de colesterol a VLDL y LDL
<b>Lpa</b>		Ésteres de colesterol	B-100, apo(a)	Hígado	Desconocido
LPL: lipoproteín lipasa, HL: Lipasa hepática					

Nota: Mendoza, 2008, p. 496

### **Metabolismo de las lipoproteínas.**

Soriano (2011) explica que las enzimas que intervienen en el metabolismo de lipoproteínas son:

- Lipoproteína lipasa (también llamada LPL): es una enzima unida por sus restos glúcidos a las células endoteliales, esta permite hidrolizar los triglicéridos de las lipoproteínas, en especial a los quilomicrones y VLDL, deben contener apoproteína C-II, la cual activa la LPL. Al hidrolizar se obtienen los siguientes productos: ácidos grasos, glicerol y compuestos fosforados de pequeño tamaño. Por lo tanto se obtiene IDL y quilomicrones remanentes.
- Lecitin-colesterol-acil-transferasa(L-CAT): es una enzima sintetizada en el hígado, pero se encuentra en el plasma. Su activadora es la Apoproteína A-I (Apo A-I). Se encuentra en la sangre porque es ahí donde esterifica el colesterol.

- Lipasa hepática: se encuentra en las células endoteliales hepáticas, actúa como una lipoproteína lipasa y es una enzima poco conocida. Actúa sobre los triglicéridos y tiene actividad fosfolipasa. (p. 91)

### **Tipos de lipoproteínas.**

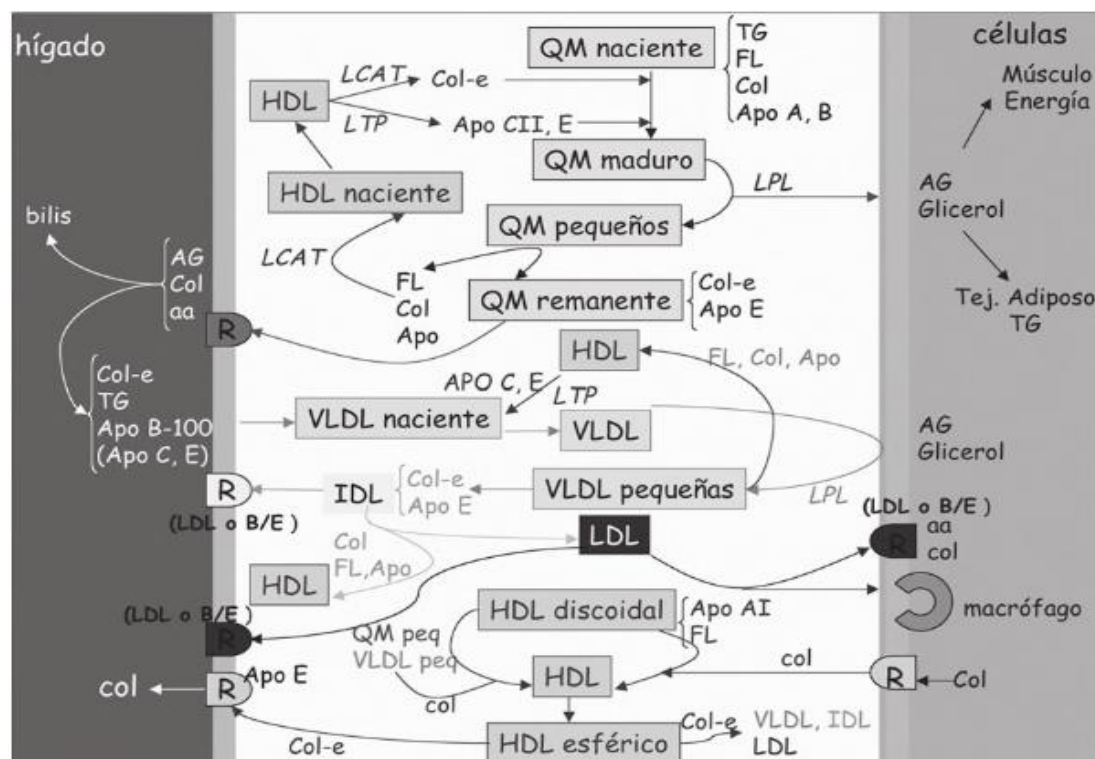
Las lipoproteínas se clasifican según su densidad fisiológica en: quilomicrones, quilomicrones remanentes, *verylowdensitylipoproteins* (VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad), *intermediatedensitylipoproteins* (IDL: lipoproteínas de densidad intermedia), *lowdensitylipoproteins* (lipoproteínas de baja densidad) y *highdensitylipoproteins* (HDL: lipoproteínas de alta densidad). (Müller-Esterl, 2008, p. 566)

Tabla 6. Tipos de lipoproteínas

<b>Partícula</b>	<b>Densidad (Kg/L)</b>	<b>Componente principal</b>	<b>Apolipoproteínas</b>	<b>Diámetro (nm)</b>
<b>Quilomicrones</b>	0.95	Triglicéridos	B48(A, C, E)	75-1200
<b>VLDL</b>	0.95-1.006	Triglicéridos	B100(A, C, E)	30-80
<b>IDL</b>	1.006-1.019	Triglicéridos y colesterol	B100, E	25-35
<b>LDL</b>	1.019-1.063	Colesterol	B100	18-25
<b>HDL</b>	1.063-1.210	Proteína	AI, AII, (C, E)	5-12

Nota: Baynes y Dominiczak, 2014, p. 215

Figura 19. Ciclo de las lipoproteínas



Nota: Soriano, 2011, p. 92

### *Quilomicrones.*

Son formados en la mucosa intestinal, en el duodeno y el yeyuno, se forman a partir de los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol que provienen de la dieta; en el enterocito, específicamente en el retículo endoplásmico liso, se reesterifican los ácidos grasos de cadena larga, fosfolípidos y colesterol. Sus principales apolipoproteínas son las Apoproteína A (I, II y IV) y Apoproteína B (48), que se sintetizan en la pared intestinal. La Apoproteína B es necesaria para que ocurra la exocitosis, ya que fijan el glóbulo graso a las membranas. (Soriano, 2011, p. 92)

Soriano (2011) sigue explicando que los quilomicrones nacientes se transportan por linfa hasta pasar a la sangre venosa, en el canal torácico. La entrada de lípidos a la sangre sucede en varias horas para que no existan cambios bruscos en la concentración de la sangre circulante. Los quilomicrones maduran al recibir las HDL una vez que llegan a la sangre. Se producen por la acción de:

- Lecitin-colesterol-acil-transferasa (LCAT): colesterol esterificado.
- Proteína transferidora de lípidos (LPT): apoproteínas E que permiten el reconocimiento de las partículas consecuencia de la lipólisis de triglicéridos por el tejido hepático; y apoproteínas C-II que es efector positivo de la lipoproteína lipasa, favorece el manejo tisular de los triglicéridos. (p.92)

### ***Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).***

Se sintetizan en el hígado e intestino, pero los originados en este último contienen menos colesterol esterificado. Su función es exportar los triglicéridos sintetizados a nivel hepático que superan las necesidades oxidativas y la capacidad de almacenamiento del hígado. Contienen apoproteínas B (100) con función estructural, apoproteína C y E en pequeñas cantidades, todas estas apoproteínas, que forman parte de las VLDL, son producidas hepáticamente. (Soriano, 2011, p. 93)

Soriano (2011) también destaca que las VLDL nacientes pasan al plasma, mientras que la LPT hace que las HDL las enriquezcan de apoproteínas C y E. Luego en los capolares, gracias a la LPL, las VLDL van perdiendo ácidos grasos y glicerol, pero más despacio que los quilomicrones, ya que al tener un menor tamaño, tienen también menor superficie de contacto con la LPL. Dado que las VLDL van perdiendo tamaño y componentes de la capa superficial, como lo son los fosfolípidos, el colesterol y las apoproteínas, estas son transferidas a las HDL. (p. 93)

### ***Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).***

Las IDL se forman por la degradación de las VLDL después de que la LPL actúa, son más pequeñas y más ricas en colesterol esterificado, COL-E, y apoproteína E. Una porción de las IDL son captadas porque los receptores hepáticos las reconocen, la otra porción se modifica en lipoproteínas de baja densidad (LDL), dado que intercambia fosfolípidos, colesterol y apoproteínas con las HDL, con la ayuda de la LPT y el LCAT. (Soriano, 2011, p. 93)

### ***Lipoproteínas de baja densidad (LDL).***

Las LDL son partículas responsables del transporte del 60-70% del colesterol total circulante. Son además las lipoproteínas de vida media más larga, las cuales perduran por un lapso de entre 2 y 4 días. La mayor porción de ellas son recapturadas a nivel hepático por los receptores E/B (B-100); otra porción es captada por los tejidos periféricos, por el mismo tipo de receptores, evitando que se acumule colesterol extra en las células. Otra parte es captada por histiocitos y macrófagos en el sistema endotelial; su captación es proporcional a la cantidad de concentración plasmática, en otras palabras, su captación es elevada si la concentración plasmática se encuentra acrecentada. (Soriano, 2011, p. 94)

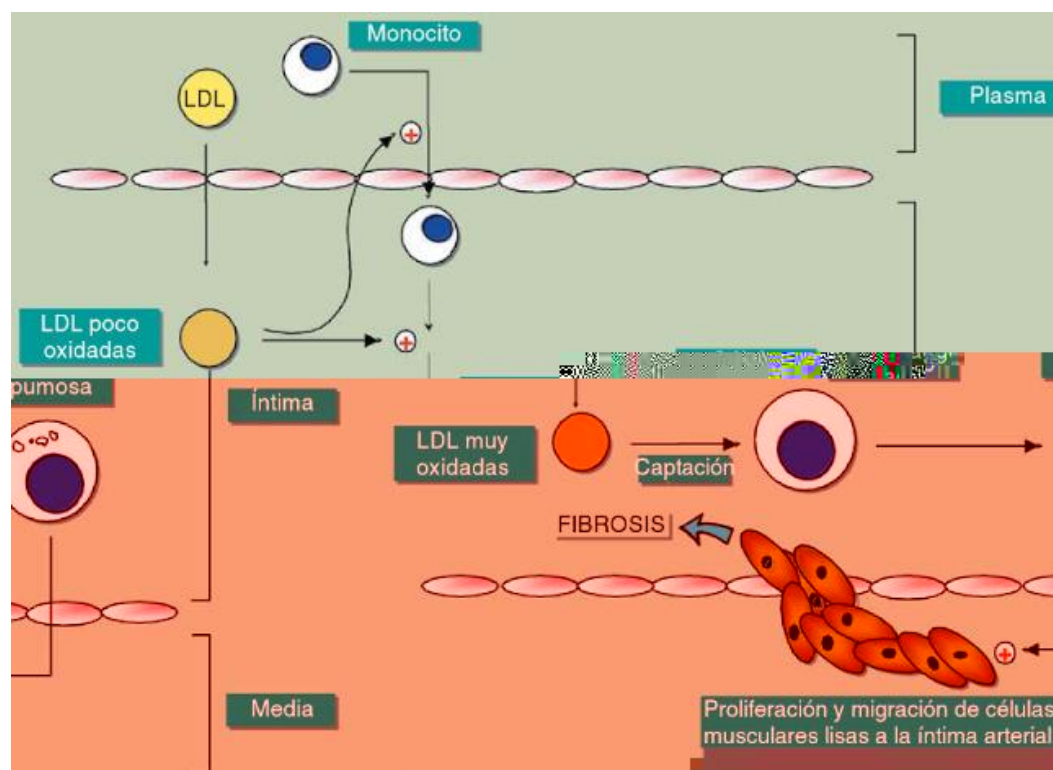
Cuando las LDL están dentro de la célula sufren hidrólisis, lo cual libera aminoácidos y colesterol libre, que inhiben la síntesis de colesterol en los tejidos receptores y reducen la síntesis de receptores B/E (evita que entre nuevo colesterol y así protege a la célula de una sobreacumulación). (Soriano, 2011, p. 94)

Freeman y Junge (2008) explican que transportan el colesterol a las partes del cuerpo que lo necesitan en cada momento, pero si son demasiadas en el torrente sanguíneo se depositan en las arterias, lo que puede llegar a obstruirlas y provocar infarto de miocardio. La cantidad de LDL en el torrente sanguíneo es una relación entre la cantidad de grasas saturadas y colesterol ingeridos, por lo que las personas pueden reducir su nivel de LDL con una dieta baja en grasas. (p.28)

Las LDL contemplan un conjunto de partículas que contienen apo B. Su baja densidad denota que son muy ricas en lípidos. Es el sistema principal porque dirige los lípidos desde los tejidos que los sintetizan hasta los tejidos que los consumen. Las principales lipoproteínas de baja densidad son: quilomicrones y VLDL que transportan triglicéridos a los tejidos; IDL que transportan triglicéridos al hígado; LDL que transporta colesterol a los tejidos y la lipoproteína a que transporta el colesterol. (Gil y Sánchez, 2010, p. 260)

La carencia de receptores de LDL tiene como consecuencia una variación en la regulación de la síntesis de colesterol, esto quiere decir que habrá un incremento en la concentración de colesterol circulante, por lo que se cree que es el principal partícipe en la aparición de enfermedades coronarias. (Soriano, 2011, p. 94)

Figura 20. Papel de las LDL oxidasas en la aterogenesis.



Nota: Mataix y Carazo, 2013, p. 83

### *Lipoproteínas de alta densidad (HDL).*

Las HDL son sintetizadas en el hígado e intestino y son segregadas como HDL discoidales. Están conformadas primordialmente por fosfolípidos y apoproteínas A (I). Incorporan el colesterol libre cuando se encuentran en el plasma, dos de las maneras en que ocurre son: la acción de la LDL actúa sobre los quilomicrones y VLDL (lipoproteínas ricas en triglicéridos), formando un exceso

de material de superficie que el HDL capta; de las células, posiblemente por un receptor específico. (Soriano, 2011, p. 94)

A diferencia de las LDL, las HDL contienen muchas proteínas, por lo que en vez de transportar colesterol por todo el organismo, recolectan el sobrante de los tejidos y células y lo devuelven al hígado para que este lo reabsorba, lo utilice para producir bilis o para que lo recicle. Es por esto que se asocia los elevados niveles de HDL con un bajo riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. (Freeman y Junge, 2008, p. 28)

Además tienen moléculas antioxidantes que impiden que el LDL se convierta en una lipoproteína perjudicial para el corazón. Es por esto que los cambios en el estilo de vida pueden mejorar los niveles de HDL al elevarlos, pero la obesidad o el tabaco los puede reducir. Las dietas ricas en grasas que elevan el LDL también lo hacen con el HDL, a diferencia de las dietas bajas en grasa que reducen los niveles de los mismos. (Freeman y Junge, 2008, p. 28)

Las HDL incluyen todas las partículas que contienen apo A y otras apoproteínas como las apo C (C-I, C-II (la más importante), C-III), apos D, J, H y K-45; presentan alta densidad, es decir, son ricas en proteínas. Son un sistema complementario para el metabolismo de las LDL, pero además captan colesterol de los tejidos. También incluyen enzimas como la paraoxonasa, acetilhidrolasa del factor plaquetario, entre otras, que desempeñan un papel relevante en el mantenimiento del funcionamiento del endotelio vascular. (Gil y Sánchez, 2010, p. 260)

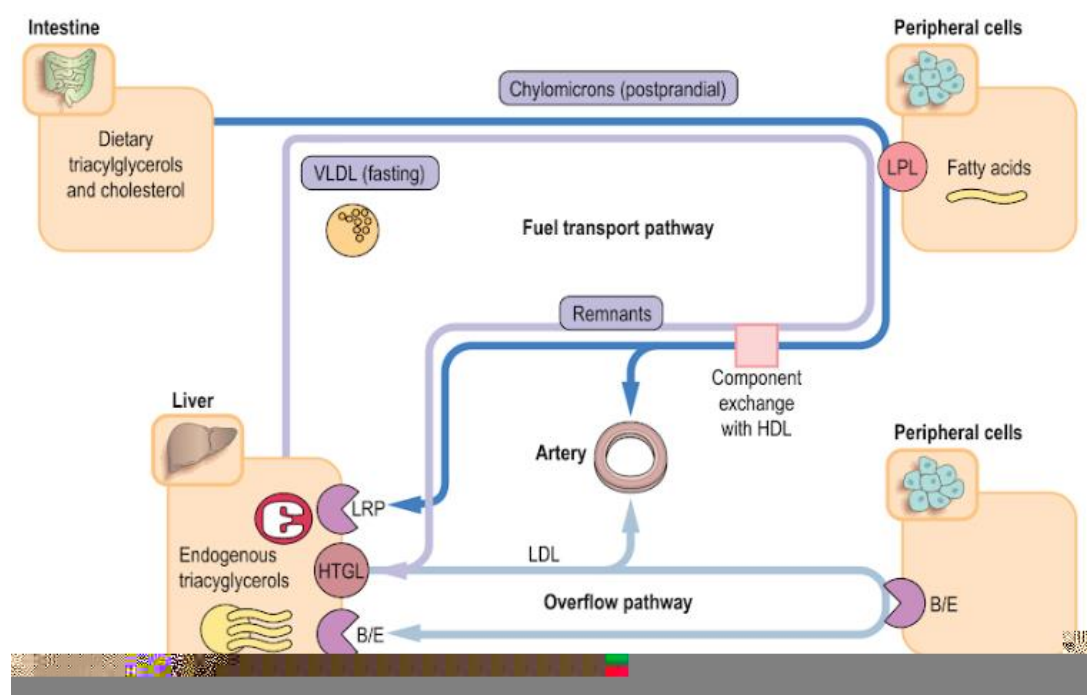
### **Vías de transporte de las lipoproteínas.**

El transporte de los lípidos en el organismo se realiza por diferentes vías: exógena, endógena e inversa del colesterol. A continuación se describirá cada una de ellas:

#### ***Vía exógena.***

Los triglicéridos y colesterol obtenidos de la dieta en las células epiteliales del intestino forman los quilomicrones. Estos, por medio de los vasos linfáticos, entran a la circulación sanguínea. La LPL en el endotelio capilar se encarga de hidrolizar los triglicéridos, para que así se liberen los ácidos grasos que ingresan al hígado y se realice el metabolismo lipídico, seguidamente se almacenan en tejido graso y más tarde son utilizados como fuente de energía para el tejido muscular. Los quilomicrones restantes son captados por el hígado por medio de receptores específicos. (Mendoza, 2008, p. 495)

Figura 21. Metabolismo de lipoproteínas



Nota: Baynes y Dominiczak, 2014, p. 220

### ***Vía endógena.***

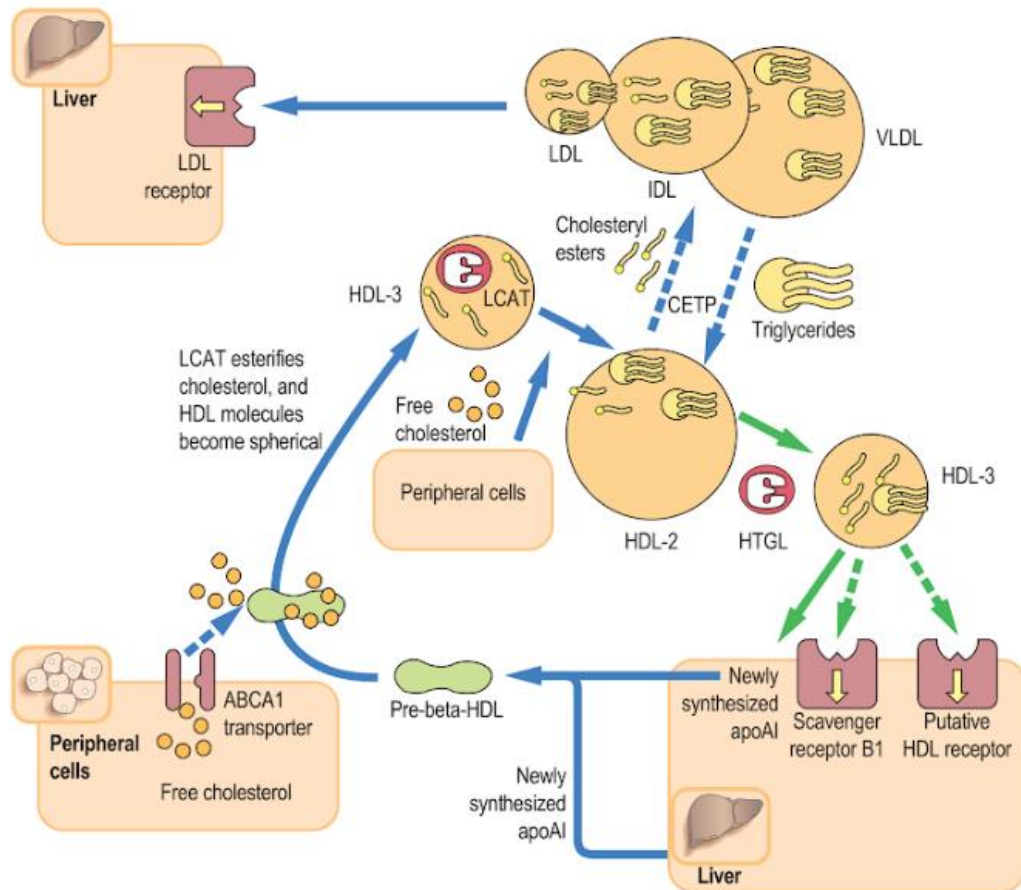
En el hígado se sintetizan los triglicéridos y el colesterol que se liberan al torrente sanguíneo en forma de VLDL. Las VLDL, con la ayuda de la LPL, liberan ácidos grasos y glicerol a los tejidos. Una parte de estas lipoproteínas son captadas por los receptores LDL en el hígado, mientras que la otra parte es hidrolizada por el triglicérido lipasa hepática a LDL. La mayoría de las LDL son capturadas por los receptores LDL hepáticos y una porción del colesterol libre de estas

lipoproteínas es utilizada por los tejidos para la síntesis de membranas y hormonas. Ambas porciones inhiben la síntesis de colesterol hepático. Cuando se acumula colesterol, esto estimula la formación de nuevos receptores LDL y promueve la esterificación del colesterol libre y su almacenamiento celular. (Mendoza, 2008, p. 495)

### ***Transporte inverso del colesterol.***

Las HDL son originadas por partículas precursoras o son secretadas por el intestino y el hígado, que actúan como nacientes. Luego de varias conversiones, las HDL maduran y atraen el colesterol de las membranas celulares, así como el colesterol libre hacia el interior de ellas mismas. Es en este momento que son captadas por el hígado, por lo tanto se considera que las HDL son lipoproteínas que disminuyen el riesgo de arteroesclerosis y enfermedades cardiovasculares, a diferencia de las VLDL, IDL y LDL que son aterogénicas. (Mendoza, 2008, p. 495)

Figura 22. Transporte inverso del colesterol



Nota: Baynes y Dominiczak, 2014, p.222

### Apolipoproteínas.

Las apolipoproteínas son componentes proteicos de las partículas de una lipoproteína y poseen funciones tanto estructurales como metabólicas. Las que se encuentran incrustadas en la superficie de las lipoproteínas hacen que se comporten como metabólicas, gracias a la interacción con los receptores celulares. También regulan la actividad enzimática, incluyendo el transporte y distribución lipídico. Cada tipo de lipoproteínas contiene un conjunto característico de apolipoproteínas;as más importantes son: apoA, apoB, apoC, apoE y apo(a). (Baynes y Dominiczak, 2014, p. 215)

Las apolipoproteínas son anfipáticas. En la región hidrofóbica interactúan con los lípidos en la lipoproteína y en la región hidrofílica lo hacen con el medio acuoso. Cumplen tres funciones: proporcionan estructura a las lipoproteínas y son importantes para mantener estabilidad; actúan como ligandos para receptores específicos; y son activadores o inhibidores de enzimas específicas involucradas en el metabolismo lipoproteico. (Marshall y Bangert, 2008, p. 754)

Tabla 7. Estructura y función de las apoproteínas.

<b>Apolipoproteína</b>	<b>Genes</b>	<b>Ejemplos de isoformas</b>	<b>Síntesis</b>	<b>Estructura</b>	<b>Función</b>	<b>Lipoproteínas</b>	<b>Ruta de metabolismo de lipoproteínas</b>
<b>Ai</b>	Cromosoma 11, grupo de genes AI/C3/A4/A5	Seis isoformas polimórficas mutación: Apo AI Tangier, AI Milano, AI Marburg	Hígado, intestino	243AA, 28000 Da	Estructural en HDL, activador LCAT (lecitina aciltransferasa de colesterol)	70% de las proteínas HDL. La proteína más abundante en HDL. Quilomicrones, VLDL	RCT (transporte reverso de colesterol), Ruta de transporte de combustible
<b>Aii</b>	Cromosoma 1		Hígado, intestino	77AA, 17400 Da	Estructural en HDL	20% de las proteínas HDL. La segunda proteína más abundante después de apoAi..Quilomicrones, VLDL	RCT (marcador principal), Ruta de transporte de combustible
<b>AiV</b>	Cromosoma 11, grupo de genes AI/C3/A4/A5	ApoAiV 360 (común), ApoAiV-1, ApoAiV-2.	Hígado, intestino		Metabolismo rico en triglicéridos, interactúa con CII en LPL. Activador LCAT	Citocromos, HDL, libre en plasma	Ruta de transporte de combustible RCT

<b>AV</b>	Cromosoma 11, grupo de genes AI/C3/A4/A5	Múltiples variantes	Hígado		Formación de quilomicrones y VLDL Activador LPL	Quilomicrones, VLDL, HDL	Ruta de transporte de combustible RCT
<b>CIII</b>	Cromosoma 11, grupo de genes AI/C3/A4/A5	Variantes diferenciándose del contenido de ácido siálico: CIII-0, CIII-1, CIII-2	Hígado, intestino	79AA, 8800 Da	Inhibidor LPL. Enmascara o desplaza apoE de LRP (proteína parecida a receptor)	Superficie de partículas ricas en triglicéridos: quilomicrones, remanentes de VLDL, HDL	Ruta de transporte de combustible RCT
<b>CII</b>	Cromosoma 19		Hígado, intestino	79AA, 8900 Da	Activador LPL, su deficiencia conlleva a hipertrigliceridemia severa	Quilomicrones, VLDL, HDL	Ruta de transporte de combustible RCT

							molécula por partícula
<b>B48</b>	Cromosoma 2		Intestino	2152 N-terminal AA de B100, 264000 Da. 8-10% de carbohidratos.	Componente estructural de quilomicrones y remanente de quilomicrones	Quilomicrones, remanente de quilomicrones	Ruta de transporte de combustible
<b>E</b>	Cromosoma 19, grupo de genes E/C1/C2/C4	Tres isoformas principales: E2, E3, E4. Muchas variantes	Hígado, intestino, cerebro, riñón, bazo, glándulas adrenales y otros	299AA, 34200 Da	Proteína multifuncional, ligando receptor-LDL para LDL y remanentes de quilomicrones. Receptor LRP. Modula LPL, CETP, LCAT, HTGL. Molécula antioxidante. Regula respuesta inflamatoria.	Quilomicrones, VLDL, remanentes de HDL.	Ruta de transporte de combustible, RCT
<b>(a)</b>	Cromosoma 6, unión con plasminógeno	Más de 20 isoformas	Hígado	Masa molecular variable, alto contenido de ácido siálico		HDL-2, LDL	Papel en fibrinólisis?

Nota: Baynes y Dominiczak, 2014, p.216-217

### ***Apolipoproteína A.***

Las apolipoproteínas A se dividen en cuatro: apolipoproteínas A-I, A-II, A-IV y A-V. Las apolipoproteínas A-I constituyen entre el 70 y el 80% de las proteínas de HDL. Inicialmente se sintetizan en el hígado y una pequeña porción en el intestino. Además de ser parte estructural del HDL, son activadoras de la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT). El transporte de colesterol inverso depende de la capacidad de la apo A-I para promover el eflujo celular del colesterol, unirse a los lípidos, activar el LCAT y, cuando el HDL sea maduro, interactuar con las proteínas de transferencia de los lípidos. El gen para apo A-I forma parte de un grupo de genes del cromosoma 11; este último también incluye los genes de apo C-III, A-IV y A-V. Algunos estudios epidemiológicos indican que concentraciones de apo A-I en el plasma, como lo es el HDL-C, se encuentran inversamente relacionadas con riesgos cardíacos. (Marshall y Bangert, 2008, p. 754)

Las apo A-II también se sintetizan en el hígado y, en menor cantidad, en el intestino; y son componentes estructurales de aproximadamente el 20% del HDL. Una pequeña cantidad de apo A-II plasmático está relacionado con quilomicrones y VLDL. Todavía no se sabe con exactitud el papel que juega, pero se cree que remodela el HDL. Las apo A-IV solo se sintetizan en el intestino delgado, por lo tanto se ha sugerido que está relacionado con el transporte lipídico intestinal, en específico con el tiempo de permanencia de los quilomicrones nuevos. La mayoría se encuentran de forma libre, pues unos pocos se encuentran asociados con HDL y quilomicrones. (Marshall y Bangert, 2008, p. 754)

El gen de las apo A-V se expresa en el hígado y, en comparación con otras apolipoproteínas, se encuentran en muy bajas concentraciones en el plasma. Se encuentran primordialmente en HDL. El polimorfismo en este gen se encuentra asociado con alteraciones en distintas poblaciones de triglicéridos, pero ejercen poco efecto en el colesterol. (Marshall y Bangert, 2008, pp. 754-755)

### ***Apolipoproteínas B.***

Estas lipoproteínas, que forman parte del cromosoma 2, podemos encontrarlas como: la apo B-100, que es formada en el hígado y es una proteína estructural de VLDL, IDL y LDL; y la apo B-48, sintetizada en el intestino e incorporada en los quilomicrones. Ambas permanecen con la partícula a lo largo de la vida, a diferencia de otras lipoproteínas que se transfieren fácilmente entre diferentes clases de lipoproteínas. El incremento en plasma de estas apoproteínas, significa un aumento en el riesgo de desarrollar aterosclerosis. (Marshall y Bangert, 2008, p. 755)

### ***Apolipoproteínas C.***

Todas son sintetizadas a nivel hepático. En el plasma se transfieren de lipoproteínas ricas en triglicéridos, como quilomicrones, VLDL y sus remanentes, hasta el HDL. Las apo C-I conforman un componente menor de VLDL, IDL y HDL; su función es desconocida. Las apo C-II son un componente de los quilomicrones y VLDL y también se pueden encontrar en IDL y HDL. Funcionan como un activador de la lipoproteinlipasa (LPL). Las apolipoproteínas C-III y apo C-III son sintetizadas en el hígado y, en menor parte, en el intestino; conforman las VLDL y también se encuentran presentes en quilomicrones y HDL. Su función más importante a nivel fisiológico es inhibir la LPL. (Marshall y Bangert, 2008, p. 755)

### ***Apolipoproteínas D.***

Es una glicoproteína asociada a las lipoproteínas. Conforman en menor medida a HDL, VLDL, IDL y LDL. Transporta esteroides y colesterol. En pacientes con Alzheimer las cantidades de apo D en el hipocampo y fluido cerebroespinal se encuentran incrementadas. (Marshall y Bangert, 2008, p. 755)

### ***Apolipoproteínas E.***

Son sintetizadas en el hígado y pueden encontrarse en toda clase de lipoproteínas, con excepción de la LDL. Es una proteína polimórfica que se encuentra íntimamente ligada al control

de los quilomicrones y VLDL. Presenta tres isoformas: apo E-2, E-3, E-4 (todas difieren entre sí en un aminoácido). (Marshall y Bangert, 2008, p. 755)

### ***Apolipoproteína (a).***

Es una proteína glicosilada de tamaño variable y su función es desconocida. Presenta una gran homología con el plasminógeno y puede interferir con la fibrinólisis. La concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente. Si se presentan altas concentraciones en el plasma hay más probabilidad de padecer de enfermedad coronaria arterial, particularmente en pacientes con familiares hipercolesterolémicos. El único fármaco capaz de disminuir las concentraciones de Lp(a) ha sido el ácido nicotínico en altas dosis. (Marshall y Bangert, 2008, p. 756)

### **Rango recomendado.**

Para determinar de la manera más exacta los niveles de colesterol y triglicéridos plasmáticos, se debe guardar un ayuno de al menos 12 horas; todo esto para establecer el tipo de hiperlipoproteinemia. A continuación se muestran los resultados de los ensayos clínicos controlados para la prevención primaria o secundaria que el Adult Treatment Panel III, conocido como ATP III, of The National Cholesterol Education Program, ha establecido como niveles plasmáticos ideales: (Velásquez, Lorenzo, Moreno, Lizasoain, Lieza, Moro, y Portolés, 2008, p. 459)

Tabla 8. Niveles plasmáticos de lípidos recomendados, según Adult Treatment Panel III Guidelines

<b>Lípidos</b>	<b>Niveles (mg/dL)</b>	<b>Categoría</b>
<b>Colesterol-LDL</b>	<100	Óptimo
	100-129	Deseable
	130-159	Límite alto
	160-189	Alto

	≥190	Muy alto
<b>Colesterol total</b>	<200	Deseable
	200-239	Límite alto
	≥240	Alto
<b>Colesterol HDL</b>	<40	Bajo
	≥60	Alto
<b>Triglicéridos</b>	<150	Normal
	150-199	Límite alto
	200-499	Alto
	≥500	Muy alto
<b>Colesterol no-HDL</b>	<100-190	Según el riesgo cardiovascular

Nota: Canalizo et al., 2013, p. 702.

### **Adipocitos**

Los adipocitos derivan de las células madres mesenquimales indiferenciadas. Son las células que derivan del tejido adiposo, donde se almacena gran cantidad de lípidos en su citoplasma. Son las encargadas de almacenar energía en forma de grasa. Los adipocitos cumplen otras funciones además de su papel como receptáculos para el almacenamiento de grasas. También regulan el metabolismo energético mediante la secreción de sustancias paracrinas y endocrinas. Estas secreciones han cambiado las opiniones acerca del tejido adiposo, que en la actualidad se considera un órgano endocrino importante. (Ross, Negrete y Pawlina, 2007, p. 258)

### **Ciclo de vida**

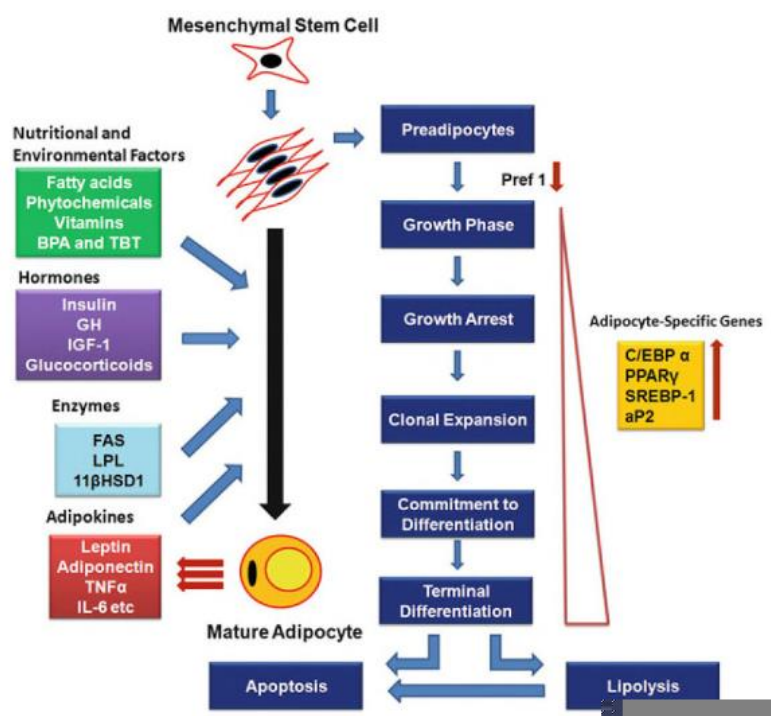
Las propiedades metabólicas del adipocito dependen de su posición en su ciclo de vida y la posición en el cuerpo. El tejido adiposo es establecido por el balance entre la lipólisis, lipogénesis, proliferación y apoptosis. El inicio del ciclo de vida de los adipocitos inicia diferenciándose de células madre embrionarias o células mesequimatosas e incluye una fase de crecimiento, seguidamente una fase de detención del crecimiento, expansión clonal y una secuencia de cambios en la expresión genética que conlleva al almacenamiento de lípidos y por último la muerte celular. (Rayalam y Baile, 2012, p. 197)

Las células mesenquimales son los precursores de los preadipocitos, en el momento que estos inician su maduración, proliferan y se someten a una detención de crecimiento seguido de expansión clonal (división celular) y diferenciación. Los adipocitos subsecuentemente van a diferenciarse en adipocitos maduros. Estos adipocitos maduros pueden seguir almacenando lípidos cuando el consumo energético exceda el gasto y pueden realizar lipólisis cuando el gasto sea mayor que el consumo energético. También pueden experimentar apoptosis bajo ciertas condiciones. Varias adipoquinas, hormonas, enzimas, factores ambientales y nutricionales influyen en el ciclo, contribuyendo en la totalidad del crecimiento y desarrollo del tejido adiposo. (Rayalam y Baile, 2012, p. 198)

La insulina inhibe en el tejido adiposo la lipólisis, ya que disminuye el cAMP por activación de la fosfodiesterasa. Esto afecta la lipasa sensible a hormonas, reduce la liberación de glicerol y ácidos grasos, y así, disminuye el aporte de sustrato (glicerol) y la fuente de energía (ácidos grasos) para la gluconeogénesis hepática. (Gil y Sánchez, 2010, p. 417)

Durante las comidas y los períodos postprandiales la lipoproteína lipasa se encuentra elevada, pero durante el ayuno se encuentra disminuida, esto para dirigir el flujo de ácidos grasos libres hacia los tejidos que necesitan energía. Los ácidos grasos libres y varias hormonas que afectan el flujo de los ácidos grasos libres regulan la lipasa específicamente para el tejido. La lipasa en tejido adiposo se encuentra disminuido durante el ayuno, pero incrementa la del músculo esquelético. (Gil y Sánchez, 2010, p. 423)

Figura 23. Ciclo de vida de los adipocitos



Nota: Rayalam y Baile, 2012, p. 198

El estado proinflamatorio asociado a la obesidad está dado por la presencia de células inflamatorias entre las células adipocitarias y por la actividad inflamatoria propia de los adipocitos. Se ha observado un incremento de moléculas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAF-1), la interleuquina 6 y leptina y disminución de la adiponectina, estas tienen la capacidad de modular reacciones inflamatorias, trombóticas y vasoactivas. (Martínez, Alonso y Novik, 2009, p.4)

La adiponectina es una citoquina antiinflamatoria que es producida exclusivamente por los adipocitos, es capaz de incrementar la sensibilidad a la insulina, además de inhibir varios pasos en el proceso inflamatorio. Y lo más importante es que disminuiría la producción hepática de glucosa y la lipólisis. La disminución de adiponectina se asocia con síndrome metabólico y progresión de enfermedad cardiovascular. (Martínez, Alonso y Novik, 2009, p.4)



Previo a desarrollar el tema del metabolismo hepático es imperativo comentar las funciones que cumple el hígado en el ser humano, entre las cuales Koolman y Klaus (2009, p. 306) mencionan:

1. La captación de los nutrientes, que son transportados desde el intestino por la vena porta.
2. La biosíntesis de los compuestos del propio organismo, su almacenamiento, transformación y degradación hasta moléculas desechables (metabolismo). En particular el hígado es responsable de la biosíntesis y degradación de casi todas las proteínas plasmáticas.
3. El suministro constante al organismo de metabolismo y otras sustancias biosintéticas.
4. La detoxificación de compuestos nocivos por medio de la biotransformación.
5. La excreción de sustancias por medio de la bilis.

Al conocer las funciones del hígado, como han sido descritas anteriormente, se determina que este órgano es fundamental para el equilibrio de metabolitos y energía en el organismo, comprendiendo la mayoría de estas funciones dentro del metabolismo hepático como se detallarán a continuación.

El hígado participa en el metabolismo de prácticamente todos los grupos de metabolitos. Su función básica consiste en contrarrestar las variaciones de concentración de estas sustancias en el plasma, a fin de mantener constante el suministro de estos metabolitos a los tejidos periféricos (Koolman y Klaus, 2009, p. 306). Para una comprensión más visual el metabolismo se divide básicamente en los siguientes enunciados. (Koolman y Klaus, 2009, pp. 306-307):

### **Metabolismo de los hidratos de carbono.**

El hígado toma la glucosa y otros monosacáridos del plasma. La glucosa puede ser almacenada en forma de polisacárido glucógeno o puede ser transformada en ácidos grasos. Cuando disminuye el nivel de azúcar en la sangre, el hígado libera otra vez glucosa por degradación del glucógeno. Si la reserva de glucógeno se agota, puede formar glucosa a partir del lactato, del glicerol o del esqueleto carbonado de los aminoácidos, con ayuda de la gluconeogénesis.

### **Metabolismo lipídico.**

Los ácidos grasos son degradados en el hígado hasta unidades de acetato. A partir de estas unidades pueden sintetizarse las grasas y los fosfolípidos que se liberan en la sangre como lipoproteínas. También es importante la particular capacidad del hígado para transformar los ácidos grasos en cuerpos cetónicos que son liberados nuevamente en el torrente sanguíneo.

El hígado, como otros órganos, sintetiza colesterol, que es suministrado a otros tejidos como constituyente de las lipoproteínas plasmáticas. El hígado transforma el exceso de colesterol en sales biliares o es eliminado con la bilis.

Metabolismo de los aminoácidos y las proteínas: El hígado controla el nivel de aminoácidos en el plasma. El exceso de aminoácidos es degradado y durante el ciclo de la urea, el nitrógeno se convierte en urea, la que es excretada por los riñones. El esqueleto carbonado de los aminoácidos llega hasta el metabolismo intermedio y sirve para la síntesis de glucosa o para la obtención de energía. En el hígado también se producen y se degradan casi todas las proteínas plasmáticas.

Figura 24. Metabolismo de lípidos

Nota: Mataix y Carazo, 2013, p. 79

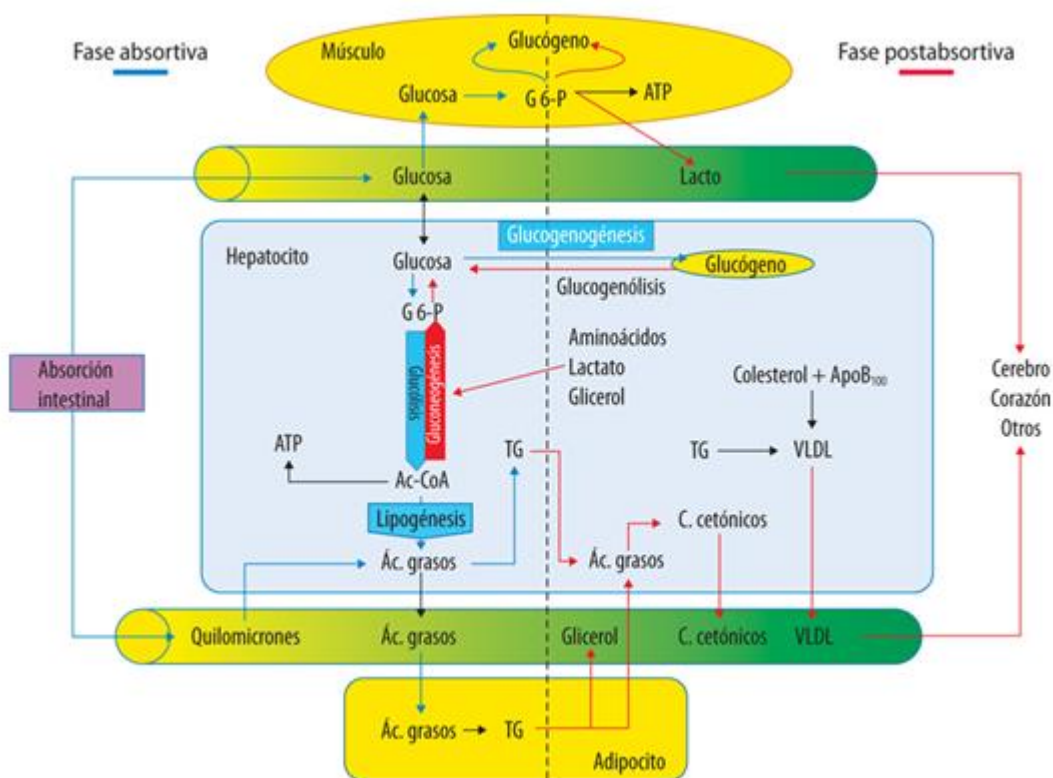
### **Biotransformación.**

Las hormonas esteroideas y la bilirrubina, así como los fármacos, el etanol y otros xenobióticos, son captados por el hígado y puestos en inactividad por una serie de reacciones de transformación que los convierte en metabolitos más polares.

### **Almacenamiento.**

Además de reservas energéticas y compuestos para sintetizar, el hígado almacena elementos como ciertos minerales, oligoelementos y vitaminas entre los que figuran el hierro, el retinol y las vitaminas A, D, K, ácido fólico y B12. En la siguiente figura se detallan los principales aspectos y rutas del metabolismo hepático, desde la fase absorbiva (absorción de nutriente por parte del sistema digestivo) hasta la fase postabsortiva (posterior a la absorción de nutrientes):

Figura 25. Rutas del metabolismo hepático, fase absorbiva y postabsortiva.



Nota: Fernández et al., 2012, p. 673.

## Tratamiento de dislipidemias

Como el objetivo meta del tratamiento no es solo prevenir la aparición o recurrencia de enfermedades cardiovasculares, deben tomarse en cuenta las siguientes recomendaciones para cambiar el estilo de vida:

- 1) Suspensión del tabaquismo, alcoholismo y cualquier fármaco que afecte el perfil de lípidos
- 2) Pérdida de peso
- 3) Optimización del control glucémico.
- 4) Dieta adecuada y balanceada.
- 5) Realizar ejercicio de baja intensidad pero de larga duración. (Dorantes, et al., 2016, p. 720)

Los fármacos empleados para el tratamiento de dislipidemias son:

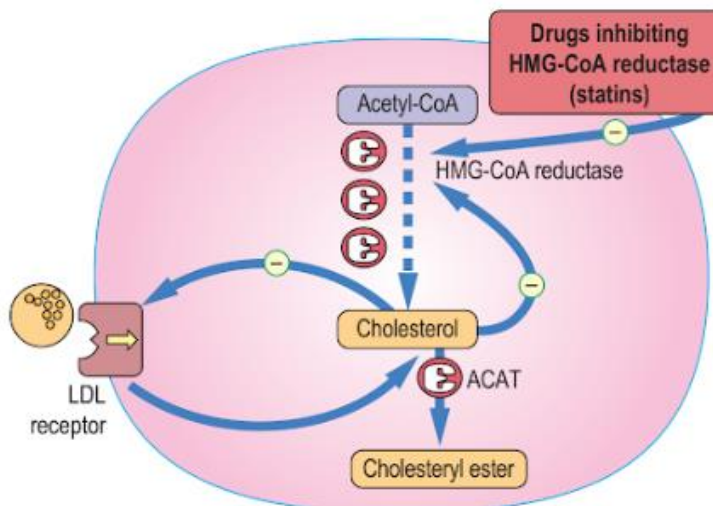
- 1) Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, o estatinas
- 2) Agonistas del receptor  $\alpha$  activado del proliferador de peroxisoma, fibratos
- 3) Secuestradores de ácidos biliares, también llamados resinas
- 4) Niacina o ácido nicotínico
- 5) Inhibidores de la absorción intestinal del colesterol, ezetimiba
- 6) Ácidos grasos Omega 3
- 7) Inhibidores de la lipasa intestinal (Mendoza, 2008, p. 495)

### **Estatinas**

Las estatinas son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa (enzima limitante en la síntesis de colesterol). Estos fármacos son potentes para reducir las concentraciones de colesterol LDL a nivel plasmático. Su mejor característica es que presentan pocos efectos adversos. La selección de estos medicamentos se basa en el colesterol LDL basal y la meta deseada a alcanzar. (Dorantes y Martínez, 2016, p. 720)

Son fármacos análogos del ácido mevalónico, su función es inhibir competitiva y reversiblemente la HMG-CoA reductasa (enzima limitante de síntesis endógena de colesterol). La lovastatina es el primer fármaco de este grupo y fue aislado del hongo *Aspergillus terreus*; de ella se derivan la pravastatina y la simvastatina. (Velásquez et al., 2008, p. 461)

Figura 26. Regulación de la concentración de colesterol intracelular



Nota: Baynes y Dominiczak, 2014, p. 221

### *Características de las estatinas.*

Seguidamente se mencionan algunos de los datos más importantes de las estatinas:

### *Indicaciones terapéuticas.*

Las estatinas son prescritas en dosis adecuadas para reducir la concentración de C-LDL hasta los niveles deseados. Como la síntesis de colesterol ocurre en la madrugada, la mayoría de sus fármacos se deben administrar en la noche. Cuando se utilizan estatinas es recomendable realizar análisis clínicos periódicos de ALT cada 3, 6 o 12 meses, dependiendo de la dosis y de los resultados obtenidos. (Mendoza, 2008, p. 496)

Para aumentar la proporción de disminución del C-LDL se pueden combinar las estatinas con secuestradores de ácidos biliares, niacina o ezetimiba. Si se desea disminuir triglicéridos se pueden utilizar fibratos. No obstante, en ambos casos es necesario vigilar constantemente el riesgo

de hepatotoxicidad y de toxicidad muscular, especialmente si se utiliza la combinación de estatinas con fibratos. (Mendoza, 2008, p. 496)

#### *Mecanismo de acción.*

Las estatinas son inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que por su efectividad y seguridad son los fármacos más importantes para tratar las dislipidemias. La HMG-CoA reductasa es la enzima limitante en la síntesis de colesterol hepático, por lo que su inhibición incrementa la transcripción, síntesis y expresión de receptores LDL en la superficie de los hepatocitos. Como resultado se captan más partículas LDL, VLDL e IDL, así como reduce entre un 20 y un 55% la concentración del C-LDL sanguíneo, es decir, aumenta la absorción de colesterol. (Mendoza, 2008, pp. 495-496)

Las estatinas también reducen la degradación de los receptores, por lo que se obtiene un incremento en la captación celular de LDL y VLDL y una reducción de sus niveles en el plasma. Los dos mecanismos compensadores dan a la célula colesterol necesario para sintetizar membranas celulares, hormonas esteroideas y ácidos biliares. Las estatinas inhiben la producción de VLDL a nivel hepático e incrementan el aclaramiento hepático del mismo. (Velásquez et al., 2008, p. 462)

#### *Farmacocinética.*

Las estatinas como la lovastatina y simvastatina son profármacos; pero las demás estatinas se absorben en sus formas ácidas, es decir, inhibidoras de la HMG-CoA reductasa. Su biodisponibilidad es de un 5 a un 20% al ser administrada por vía oral y experimentan un efecto de primer paso por acción del CYP3A4. Todas se unen a proteínas plasmáticas en un 90% o más, excepto la pravastatina. Tienen vida media de 1 a 4 horas, salvo en la atorvastatina y la rosuvastatina, con las cuales es de 20 horas. Tanto la atorvastatina como la simvastatina y la rosuvastatina generan metabolitos activos, que en su mayoría se excretan con las heces. (Mendoza, 2008, p. 496)

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de las estatinas

<b>Estatina</b>	<b>Biodisponibilidad (%)</b>	<b>t<sub>máx</sub> (horas)</b>	<b>Unión a proteínas plasmáticas (%)</b>	<b>Enzimas metabólicas</b>	<b>Semivida (horas)</b>	<b>Eliminación renal (%)</b>	<b>Dosis (mg/d)</b>
<b>Atorvastatina</b>	12	1-2.5	>98	CYP3A4	14	<2	10-80
<b>Fluvastatina</b>	10-35	0.5-1.5	>99	CYP2C9	0.5-3.1	<6	20-80
<b>Lovastatina</b>	30	2-3	95	CYP3A4	3	30	10-80
<b>Pravastatina</b>	17	1-1.5	55	Hidroxilasa	1.5-2	60	10-40
<b>Simvastatina</b>	7	4	>95	CYP3A4	1.9	13	5-80

Nota: Velásquez et al., 2008, p. 465

Velásquez et al. (2008) explican que las estatinas se administran por vía oral, pero tienen el inconveniente de sufrir un efecto de primer paso muy importante. Por esta razón su biodisponibilidad se reduce en aproximadamente un 35%. Las concentraciones plasmáticas las alcanza entre 1 y 3 horas después de la ingesta. La lovastatina tiene una lactona en su estructura. Esta es hidrolizada en el hígado, donde se forman los  $\beta$ -hidroxiácidos; que son los potentes inhibidores de la HMG-CoA reductasa (profármaco). Esto sucede igual con la simvastatina. A diferencia de otras estatinas como la atorvastatina, fluvastatina y pravastatina, los alimentos aumentan la absorción de lovastatina en un 50%; en los demás lo disminuye, con la simvastatina, en cambio, su absorción no se ve afectada. (p. 465)

Las estatinas se unen más de 95% a las proteínas plasmáticas, con excepción de la pravastatina, que se une en un 55%. Se deben administrar como dosis única en la noche, usualmente con la cena porque la síntesis del colesterol es mayor entre las 12 de la medianoche y las 4 de la madrugada. No se debe administrar atorvastatina con antiácidos que contengan aluminio ni magnesio porque disminuyen su absorción. (Velásquez et al., 2008, p. 465)

La lovastatina, atorvastatina y simvastatina son biotransformadas hepáticamente a través de la isoforma CYP3A4 del citocromo P-450; la pravastatina no utiliza el citocromo P-450; pero

la fluvastatina sí lo hace: en menor grado (al igual que la CYP3A4), en mayor grado la CYP2C9. Los metabolitos se eliminan a través de la bilis en un 76-80%, y por vía renal en un 5-20%. Esto causa que, en pacientes con hepatopatías, los niveles plasmáticos de estatinas aumenten. En cambio, en pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de lovastatina y simvastatina disminuye. (Velásquez et al, 2008, p. 465)

#### *Interacciones farmacológicas.*

Los fármacos que incrementan las concentraciones plasmáticas y los riesgos hepatotóxicos y de miopatías son los que se metabolizan o inhiben la vía de la isoenzima CYP3A4; ya que reducen la metabolización de lovastatina, simvastatina y atorvastatina; a diferencia de los inductores de CYP3A4, que disminuyen los niveles plasmáticos y la efectividad de las estatinas. Las resinas de intercambio iónico reducen la biodisponibilidad de las estatinas; de ahí que se administre la estatina 1 hora antes o 4 horas después de la resina. El ácido nicotínico puede aumentar las concentraciones plasmáticas. (Velásquez et al, 2008, p. 466)

Mujeres que se encuentran en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas efectivas mientras se encuentren recibiendo el tratamiento de estatinas y, en caso de embarazo, es necesario suspenderlo. Tampoco debe administrarse en mujeres que se hallen en período de lactancia, a niños menores de 11 años, ni a personas aquejadas por patologías hepáticas ni renales graves. (Velásquez et al., 2008, p. 466)

El gemfibrozil inhibe la entrada hepática y la biotransformación de las estatinas (eritromicina, itraconazol, ciclosporina, nafazodona e inhibidores de proteasa). Esta interacción incrementa el riesgo de miopatía. Si fuese necesario combinar estatinas con alguno de estos fármacos, es indispensable monitorear los niveles de creatincinasa. (Mendoza, 2008, p. 496)

#### *Reacciones adversas.*

El efecto adverso más importante que pueden causar las estatinas es la miopatía, es de 0,01% (muy raro), e incrementa después de los 80 años de edad, se eleva el riesgo de rabiomiólisis cuando se aumenta la dosis. Se caracteriza por la aparición de síndrome catarral, mialgias en extremidades que luego se extienden por todo el cuerpo, debilidad y fatiga. La ingesta continua de estatinas puede presentar mioglobinuria, insuficiencia renal y muerte. Además se puede manifestar hepatotoxicidad por aumento de alaninoaminotransferasa (ALT), muy ocasionalmente ocurre insuficiencia hepática. (Mendoza, 2008, p. 496)

La miopatía es el efecto adverso más grave y se asocia con un incremento de los niveles plasmáticos de creatincinasa (CK; >1000 U). Si se sospecha una miopatía se tiene que suspender el tratamiento inmediatamente y ordenar niveles plasmáticos de creatincinasa para confirmar. Lo recomendado para prevenir la aparición de hepatopatías o miopatías es determinar los valores de ATL y CK basales y 1-2 meses posteriores al inicio del tratamiento y luego a los 2-4 meses, si los valores son normales, se debe repetir cada 6-12 meses. Si en algún momento se debe aumentar la dosis o asociar otro fármaco hipolipemiante se tiene que realizar un nuevo examen al pasar 8 semanas. (Velásquez et al, 2008, p. 465-466)

Las miopatías que son ocasionadas por las estatinas y fibratos o ácidos nicotínicos (hipolipemiantes) se atribuyen a la inhibición de la síntesis de colesterol en el músculo estriado, su incidencia incrementa cuando se combinan varios hipolipemiantes. Se aconseja que cuando se asocian varios hipolipemiantes la dosis de estatinas no sobrepase el 25% de la dosis máxima y que el paciente se encuentre en estricto control médico. Los pacientes con insuficiencia renal, hepática, hipotiroidismo, diabetes, infecciones graves o edad avanzada presentan una mayor incidencia ante miopatías graves. (Velásquez et al, 2008, p. 466)

Velásquez (2008) explica que algunos pacientes durante el tratamiento con estatinas pueden presentar algunas reacciones adversas gastrointestinales como los son la dispepsia, náuseas, flatulencias y diarrea; neurológicas como cefaleas, mareos, parestesias, neuropatías periféricas, insomnio, sueños vívidos; enrojecimiento cutáneo y erupciones exantemáticas. Las estatinas que menos atraviesan la barrera hematoencefálica son la fluvastatina y pravastatina, entonces son las que provocan menos reacciones adversas a nivel central. (p. 465)

Las estatinas producen pocos efectos adversos a nivel de glándulas suprarrenales y gonadales, porque los mecanismos de las estatinas que son el reducir la degradación de los receptores o sea aumentar la captación celular de LDL y VLDL, y la inhibición de la síntesis celular de colesterol; permitiendo que la célula todavía posea colesterol suficiente para sintetizar tanto membranas celulares como hormonas esteroideas y ácidos biliares. (Velásquez et al, 2008, p. 462)

Velásquez (2008) también menciona que las estatinas pueden provocar hepatotoxicidad, algunos de los signos son anorexia, pérdida de peso, incrementos reversibles de transaminasas y hepatitis. Dice que en el 1% de los pacientes provoca una elevación de hasta tres veces en los niveles de transaminasas, es dosis dependiente, entonces cuando se alcanzan esas cifras se tiene que suspender el tratamiento. Al suspender el tratamiento se observa que las transaminasas se normalizan después de 2-3 meses. Otro efecto adverso que se puede observar es el síndrome seudogripal, que se presenta con la administración de fluvastatina, lovastatina y simvastatina. (Velásquez et al, 2008, p. 465)

#### *Acciones pleiotrópicas.*

Las acciones denominadas pleiotrópicas son las independientes de los cambios producidos en los niveles plasmáticos de LDL.C, se cree que están relacionadas con la producción de isoprenoides. La inhibición de la síntesis de ácidos mevalónico impide la formación de varios isoprenoides que organizan diferentes funciones celulares, entre ellos: isopenilpirofosfato, geranilpirofosfato, farnesilpirofosfato. (Velásquez et al., 2008, p. 463)

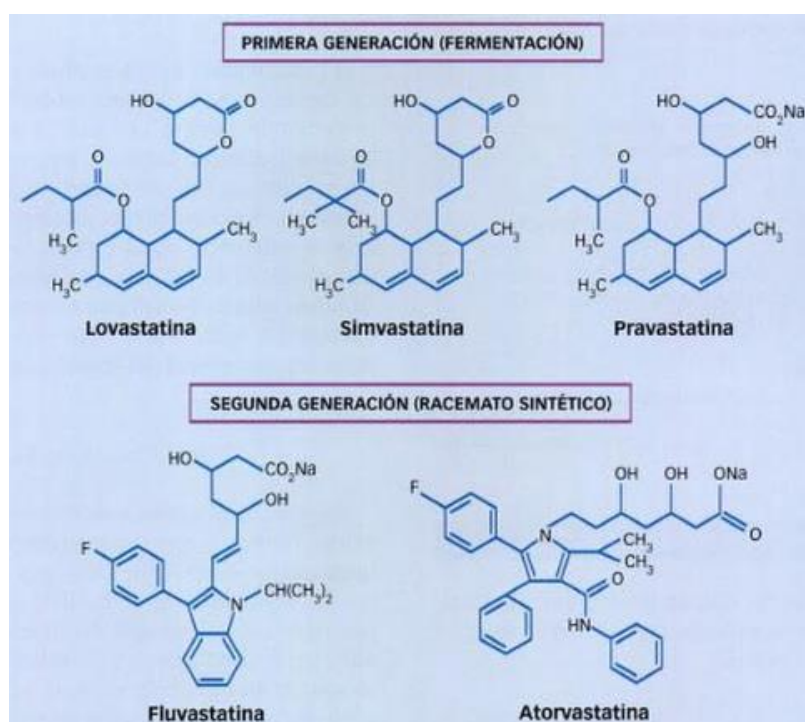
Entre las principales acciones pleiotrópicas:

- Reversión de la disfunción endotelial:
- Efectos antioxidantes
- Efectos sobre los componentes de la placa de ateroma
- Efectos sobre el proceso inflamatorio
- Acciones protectoras cardiovasculares

## Lovastatina.

La lovastatina fue el primer fármaco del grupo de las estatinas, este fue aislado del hongo *Aspergillus terreus*. Presenta en su estructura un anillo hexahidronaftaleno al cual se le une un éster metilbutílico y un hidroxiaácido, que forma una lactona con seis miembros. De la lovastatina se derivan la pravastatina y la simvastatina, que también tienen en su estructura el anillo hexahidronaftaleno. (Velázquez et al., 2008, p. 461)

Figura 27. Primera y segunda generación de estatinas



Nota: Velázquez et al., 2008, p. 462

La lovastatina se encuentra disponible en forma de lactona, se absorbe de forma rápida al ser administrada vía oral, pasa al hígado en el metabolismo de primer paso, tiene una elevada eliminación presistemática el cual es un mecanismo que limita el efecto sobre el hígado. Aunque la lovastatina inhibe la HMG-CoA reductasa, la concentración de colesterol que se encuentra en el hepatocito no se disminuye porque cuando se produce una disminución en el colesterol, los hepatocitos de manera compensatoria sintetizan más proteína del receptor LDL. También inhiben

la reductasa recién sintetizada, entonces el hepatocito cubre sus necesidades solamente por la captación de LDL de la sangre, es por esto que la concentración de la LDL circulante disminuye, se reduce la permanencia de la LDL sanguínea y el riesgo que la LDL sea oxidada a la forma proarterioesclerótica. (Lüllmann, Mohr y Hein, 2010, p. 156)

### *Usos.*

Los usos de la lovastatina son:

- En conjunto con dieta para disminuir concentraciones de colesterol total y LDL en hipercolesterolemia primaria.
- Prevención primaria de enfermedad arterial coronaria (en pacientes sin enfermedad sintomática con colesterol total y LDL promedio o moderadamente elevado y con HDL más bajo que el promedio); con progresión lenta de aterosclerosis coronaria en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca. (Lacy, Armstrong, Goldman y Lance, 2011, p. 934)

Según Lacy et al. (2011), la lovastatina es categoría X en embarazo, se deben considerar que la biosíntesis del colesterol es muy importante para el desarrollo fetal, es por esto que está contraindicado durante el embarazo. Se administra solamente cuando el embarazo es de muy improbable y que las pacientes se encuentren muy bien informadas de los riesgos potenciales. Su excreción por medio de la leche materna es desconocida, por lo cual está contraindicada. (p. 934)

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad y otros componentes de la formulación; enfermedad hepática; transaminasas elevadas persistentes; embarazo; lactancia. Se debe tener precaución la función hepática debe ser monitoreada periódicamente con exámenes de laboratorio. Ha ocurrido rabdomiólisis con o sin falla renal aguda. El riesgo es dosis dependiente y es aumentado con el uso concurrente de: agentes disminuidores de lípidos (gemfibrozilo, derivados del ácido fibrico y niacina a dosis  $\geq 1\text{g/d}$ ), ya que pueden causar rabdomiólisis; o con inhibidores potentes de CYP3A4. (Lacy et al., 2011, pp. 934-935)

Se debe evitar el uso concomitante con antifúngicos como los azoles, antibióticos como los macrólidos e inhibidores de proteasas. Otro uso con precaución es con las amiodaronas, ciclosporinas, danazoles, gemfibrozilo u otros fibratos, verapamilo. Se debe monitorear muy bien con exámenes de laboratorio utilizando drogas que causen miopatía como la colchicina. Se debe instruir a los pacientes para que reporten dolores musculares o debilidad inexplicable. La lovastatina debe ser suspendida si hay sospecha de miopatía o es confirmada. Se debe discontinuar temporalmente en cualquier paciente que experimente una predisposición falla renal aguda o grave a causa de rabdomiólisis. (Lacy et al., 2011, p.935)

Evidencia actual indica que el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa deben continuar usándose en periodo perioperativo a menos que el riesgo supere el beneficio cardioprotector. Se debe usar con cuidado en pacientes en edad avanzada, ya que estos pacientes son predispuestos a miopatías. También con pacientes que consumen etanol en grandes cantidades o que tienen historial de hepatopatologías. No se ha evaluado seguridad y eficacia en tabletas de liberación inmediata en pacientes menores a 10 años, o en dosis de >40mg/d en adolescentes. Las tabletas de liberación prolongada no se han estudiado en pacientes menores de 20 años. (Lacy et al., 2011, p. 935)

### ***Efectos adversos.***

Lacy et al. (2011), menciona los siguientes porcentajes de reacciones adversas de tabletas de liberación inmediata (reacciones adversas similares se han visto con tabletas de liberación prolongada) son:

- >10%: incremento CPK (>2x normal) (11%)
- Cefalea (2-3%), vértigo (0.5-1%)
- Salpullido (0.8-1%)
- Dolor abdominal (2-3%), constipación (2-4%), diarrea (2-3%), dispepsia (1-2%), flatulencia (4-5%), náusea (2-3%)
- Mialgia (2-3%), debilidad (1-2%), calambres musculares (0.6-1%)
- Visión borrosa (0.8-1%) (p. 935)

### ***Interacciones.***

Lacy et al. (2011) explican que las interacciones que tienen con medicamentos son efectos con el metabolismo/transporte de CYP3A4 (mayor), inhibe CYP2C9 (débil), CYP3A4 (débil). Se debe evitar el uso concomitante con cualquiera de los siguientes: atazanavir, fosamprenavir. También se puede observar un efecto aumentado o de toxicidad con daptomicina, diltiazem, antagonistas de vitamina K. Los efectos de lovastatina se pueden ver aumentados con amiodarona, agentes antifúngicos (derivados de azoles), atazanavir, colchicina, ciclosporina, inhibidores de CYP3A4 (fuerte), danazol, fluconazol, jugo de toronja, macrólidos, niacina, gemfibrozilo, inhibidores de glicoproteína-G, inhibidores de proteasas, sildenafil, verapamilo. (p. 935)

Los alimentos incrementan la biodisponibilidad de las tabletas de liberación inmediata de lovastatina; el consumo de jugo de toronja incrementa sus concentraciones plasmáticas, es por esto que se debe evitar el consumo concurrente en grandes cantidades (>cuarto de galón/día); el arroz de levadura roja contiene aproximadamente 2.4mg de lovastatina por 600mg de arroz. (Lacy et al., 2011, p. 935)

Sus efectos pueden ser disminuidos por bosentan, inductores de CYP3A4 (fuerte), deferasirox, etravirine, inductores de glicoproteína-P, fenitoina, derivados de rifamicina, hierba de San Juan; los alimentos disminuyen la biodisponibilidad de las tableras de liberación prolongada de lovastatina. (Lacy et al., 2011, p. 935)

### ***Farmacocinética/farmacodinámica.***

Lacy et al. (2011) indica la farmacocinética / farmacodinámica de la lovastatina tiene un comienzo en su acción como reductor de colesterol LDL en 3 días. Presenta una absorción del 30%, en tabletas de liberación prolongada y administrada en ayunas se ve incrementada. Su unión a proteínas es del 95%, tiene un metabolismo hepático con efecto de primer paso extendido, es hidrolizado a ácido hidroxilado (activo). Posee una biodisponibilidad aumentada con las tabletas de

liberación prolongada. Tiene una vida media de eliminación de 1.1 a 1.7 horas, su tiempo de concentración máximo a nivel plasmático es a las 2-4 horas. Su forma de eliminación es por medio de heces (~80-85%) y orina (10%). (p. 935)

### ***Dosis.***

Lacy et al. (2011) mencionan que la dosis inicial para adultos es de 20 mg con cena, se ajusta en intervalos de 4 semanas, su dosis máxima es de 80 mg por día en tabletas de liberación inmediata o 60 mg de liberación prolongada. Su administración con otros fármacos es distinta, con ciclosporina u otro fármaco inmunosupresora la dosis inicial es de 10 mg por día con un máximo recomendado de 20 mg por día. La terapia concurrente con fibratos, danazol y/u otros fármacos para disminuir lípidos tienen un máximo recomendado de 20 mg por día. Su uso concurrente con fibratos debe evitarse a menos que se evalúe riesgo-beneficio. Si es administrado con amiodarona o verapamilo el máximo recomendado es de 40 mg por día de liberación inmediata o de 20 mg por día si es de liberación prolongada. (pp. 935-936)

El ajuste de dosis en pacientes con falla renal es si tiene un  $Cl_{cr} < 30 \text{ mL/minuto}$  se debe tener precaución con dosis mayores a 20 mg por día. Antes de iniciar la terapia con lovastatina los pacientes deben iniciar una dieta estándar para disminuir el colesterol por seis semanas y la dieta debe continuar durante la terapia con la lovastatina. Es necesario evitar tomar grandes cantidades de jugo de toronja, más de un cuarto de galón por día, ya que podría incrementar las posibilidades de intoxicación. Las tabletas de liberación inmediata deben tomarse con alimentos y las de liberación prolongada se deben tomar antes de acostarse, no se deben masticar o triturar. (Lacy et al., 2011, p. 936)

### **Phalaris canariensis.**

#### ***Origen de la planta.***

El término *Phalaris* es derivado etimológicamente de *Phaleros*, cuyo significado es espléndido o brillante. El género *Phalaris*, históricamente hablando, se le ubicaba a la tribu *Phalarideae*, pero ahora, con los nuevos estudios sistemáticos y biotecnológicos, se le ubica a la tribu *Aveneae*. (Cogliatti, Bodega y Dalfonso, 2014a, p.14)

Se ha encontrado especies de este género tanto a miles de metros sobre el nivel del mar, en áreas pantanosas, húmedas y bajo el nivel del mar, en todos los territorios, con excepción de la Antártida y Groenlandia. Algunas han sido consideradas maleza, pero *Phalaris canariensis* es un cereal. (Cogliatti et al., 2014a, p.14)

La región con mayor diversidad de *Phalaris* es el Mediterráneo. Sin embargo, algunas especies son nativas del hemisferio norte, otras del hemisferio sur. Es por su distribución mundial ha tenido varias hipótesis como la migración de aves de un continente a otro, o de los seres humanos en la dispersión de algunas especies. (Cogliatti et al., 2014a, p.14)

En Suramérica se hallan cuatro especies nativas y varias especies introducidas. Dentro de las especies nativas podemos encontrar: *P. angusta* Nees ex Trin, también conocida como alpistillo, es una planta anual perteneciente a Argentina, Chile, Uruguay, Bolivia y el sur de Brasil, adventicia en Europa, Estados Unidos de América y Australia; la *P. platensis* Henrard ex Heukenls, la podemos encontrar en los lugares húmedos de Buenos Aires, Uruguay y el sur de Brasil, fue introducida en Europa; la *P. amethystina* Trin. proveniente del centro del Chile; y *P. peruviana* H. Scholz et Gutte originaria de Perú. (Cogliatti et al., 2014a, p.14).

Cogliatti et al., (2014a) menciona que se le conoce como cereales menores de invierno, ya que tienen relevancia económica menor que el trigo, pertenecen el alpiste, avena, cebada, centeno. Su producción anual se aproxima a las 250000 toneladas y presenta un rendimiento promedio de 1000 Kg/ha aproximadamente, es por esto que se le considera un cultivo alternativo. Argentina fue el principal productor y exportador mundial hasta 1980, hoy en día es Canadá. (pp. 48-49)

### ***Características de la planta.***

Es una especie anual, con cañas hasta de 1 m de altura y hojas glabras, con láminas hasta de 40 cm de longitud y 1 cm de anchura; lígula obtusa de 6-8 mm de longitud. Posee panoja ovoide de 2-5 cm de longitud y 1,2-2 cm de diámetro, muy compacta, con las espiguillas dispuestas en forma imbricada. Glumas de 6-10 mm de longitud con bandas longitudinales de color verde oscuro, notablemente aladas en los dos tercios superiores (Cogliatti et al., 2014a, p. 6)

Cada tallo o caña termina en una inflorescencia, de forma ovalada o compacta, es de color verde y en algunas ocasiones ligeramente morada (A); los frutos maduros contienen un flósculo fértil y dos florecillas estériles basales reducidas con tres o cuatro tallos cilíndricos y huecos como cañas, las hojas son semejantes al trigo, angostas y con vainas largas (B) las semillas son color marrón brillante y envuelto en una pequeña cáscara (C). (Medrano y Núñez, 2013, pp.8-9)

Figura 28. Ilustración de la planta de Alpiste



Nota: Cogliatti, 2014b, p.49

Antecio fértil de 5-7,5 mm de longitud y 2,3-2,6 mm de anchura, de color pajizo, cortamente pubescente. Antecios estériles con lámina lanceolada y callo basal incospicuo, que llegan hasta la mitad de la lemma fértil, pubescentes especialmente hacia el ápice (Cogliatti et al., 2014a, p. 6).

### ***Características de la planta para consumo humano.***

Se debe tomar en cuenta que el alpiste que venden en cualquier lugar como alimento para aves no es indicado para realizar la leche de alpiste, debe ser de la variedad conocida como CDC María, ya que esta no contiene fibra de sílica, estas fibras son componentes normales de las semillas de alpiste, pero no deben ser consumidas por los humanos, por lo tanto deben ser removidas. No todos los tipos de alpiste son seguros para el consumo humano porque los cascotes están conectados y cubiertos con los pequeños pelos de sílice que pueden contaminar las semillas durante el descascarado. (Medrano y Núñez, 2013, pp.5-6)

El Centro de Desarrollo de Cultivos, CDC, de la Universidad de Saskatchewan desarrolló el alpiste sin pelos, se les llama tipo “itchless” o glabra. Es por esto que las variedades producidas en Canadá de semilla de alpiste presentan este rasgo exclusivo de glabras y se ha agrupado con el nombre de la comercialización Canario. (Medrano y Núñez, 2013, p.21)

Los pelos o espículas de sílice se relacionan con el cáncer de esófago cuando se encuentra presente como un contaminante en la harina de trigo cuando es utilizado en la cocción del pan. Hoy en día existen tres variedades comerciales de alpiste sin pelo, ellos son: CDC María, CDC Togo y Bastia. Todos estos materiales sin pelo dan lugar a nuevos estudios sobre la composición de los granos para la evaluación de su valor para ser consumido por humanos o para ser utilizado en industria. (Medrano y Núñez, 2013, p.6)

El proceso con el cual se someten las semillas de alpiste para separar la fibra de sílica y se evita la pérdida proteica y de almidón se llama EWA, en el que las semillas se someten a Etanol (E), Agua (W) y sustancias alcalinas (A). No todas las semillas de alpiste son aptas para el consumo humano, en el empaque debe decir que es 100% libre de fibra de sílica, así es como se puede evitar

los efectos adversos como el cáncer de esófago cuando se consume en cantidades excesivas. Estos tipos de alpiste para consumo humano se pueden encontrar en tiendas dietéticas o herboristerías. (Medrano y Núñez, 2013, pp.6-7)

El CDC María es una variedad de alpiste, anual, que fue registrado en el año 1997 por el Centro de Desarrollo de Cultivos de la Universidad de Saskatchewan, esta variedad presenta cascotes glabras que minimizan la irritación de la piel en los agricultores en el momento del proceso de recolección. Se le realizó evaluación completa de calidad, este análisis fitoquímico mostró similitud con el trigo, mostró características que forman la pasta y le permite ser mezclada con el trigo. Además puede ser útil para productos alimentarios como harina, almidón, proteína, aceite y fibra. Experimentos en la alimentación con aves de corral muestran que el alpiste glabra puede reemplazar el trigo en las raciones de alimento. (Medrano y Núñez, 2013, pp. 22-23)

Ensayos de toxicología mencionan que el alpiste glabra descascarado se comporta de la misma forma que el trigo común. Otra variedad de alpiste glabra lanzada en el 2007, llamada CDC Togo, obtenida en el Centro de Desarrollo de Cultivos de la Universidad de Saskatchewan, evidenció un aumento en el rendimiento del grano de más del 12% comparándolo con el CDC María, Esto quiere decir que es posible hacer crecer el alpiste sin el picor irritante y no hay pérdida de rendimiento. (Medrano y Núñez, 2013, p.23)

Se cree que el CDC Togo puede sustituir las variedades antiguas. En el 2008, en Canadá, fue lanzado el CDC Bastia y ofrece un mayor rendimiento que el CDC María y Togo, cuando es cultivado en condiciones de sequía. El rasgo glabra está controlado por un gen recesivo en el alpiste anual, puede ser fácilmente transferido por el cruce de las variedades convencionales.(Medrano y Núñez, 2013, p. 23)

### ***Usos actuales.***

Cogliatti (2012) menciona:

Los granos de alpiste han sido utilizados, casi con exclusividad, en la alimentación de aves canoras y ornamentales enjauladas, y en pequeñas cantidades, con fines industriales como la elaboración de aprestos para tejidos y la destilación de bebidas alcohólicas. Hace décadas se conoce que los granos de alpiste poseen un adecuado valor nutricional para el consumo humano. Sin embargo, su utilización con este propósito, fue desestimado por los efectos cancerogénicos atribuidos a los tricomas (pelos) que recubren las coberturas de los granos. El 1997 fue liberado al mercado canadiense el primer cultivar glabro (sin pelos) denominado CDC-María. (p. 3)

Seguidamente se hizo análisis completos de las características fitoquímicas de los granos, como requisito para la inscripción como nuevo alimento humano, con la Agencia Canadiense de Inspección de Alimentos (CFIA), mostraron cantidades no significativas de alcaloides y otras sustancias antinutricionales y se encontró cierta similitud con los de trigo. Se obtuvo harinas aptas para emplearlas en mezclas con harinas de trigo. Sus almidones, proteínas, aceites y fibras mostraron alto potencial para utilizarse con productos alimenticios y no alimenticios. (Cogliatti, 2012, pp. 3-4)

Se evaluó emplear los granos enteros de alpiste y derivados de su molienda en la elaboración de productos alimenticios como panificados, pastas y barras de cereales. Se observó que la harina de alpiste podría reemplazar al trigo hasta en un 35% para mantener una buena calidad; y que los granos enteros descascarados podrían reemplazar o complementar la avena, sésamo, amapola, girasol, chía para elaborar y decorar panificados. Una ventaja es que los granos de alpiste son libres de gluten y el mercado para celíacos se encuentra en su apogeo. (Cogliatti, 2012, p. 4)

Medrano y Núñez (2013) citan que:

En una página importante en línea que trata sobre los beneficios y usos de plantas medicinales se menciona que, Los principales usos medicinales atribuidos a las semillas del alpiste, o grano de las Canarias, cuyo nombre científico es *Phalaris canariensis* son los que se encuentran relacionados con sus propiedades hipocolesterolemiantes. Es altamente

recomendado consumir semillas de alpiste en casos de presentar valores de colesterol alto en sangre. (p. 30)

Adicionan que estas semillas ayudarían a disminuir los niveles de colesterol y las posibilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Así mismo, debido a sus propiedades hipolipemiantes, actúan como un estimulador de la eliminación de lípidos en sangre, favorecen a un mejor funcionamiento del aparato circulatorio, mostrándose muy recomendado el consumo de estas también en el caso de sobrepeso. (Medrano y Núñez, 2013, p. 30)

Existe información del empleo las semillas de alpiste en el tratamiento de enfermedades renales e hipercolesterolemia. Tienen actividad antioxidante, los principales compuestos son benéficos para prevenir enfermedades y promover la salud, los carotenoides son uno de los grupos antioxidantes naturales de mayor importancia, entre ellos presenta: luteína, zeaxantina y el que se encuentra en mayores cantidades es el b-caroteno; también tiene otras biomoléculas antioxidantes como los fenoles (ácido ferúlico, cafeico y p-cumárico), flavonoides, taninos condensado, cumarinas y alquilresorcinoles. (Cogliatti, 2012, p. 4)

Cogliatti et al., (2014a) destacan que el desarrollo de cultivos de alpiste conteniendo carotenoides y compuestos fenólicos puede ser un estímulo para utilizar más este tipo de granos en la producción de alimentos saludables y además con propiedades funcionales como antioxidante. (p. 35)

Otra de las propiedades del alpiste es que es un excelente diurético, está recomendado su consumo en dosis adecuadas, entonces se puede utilizar en patologías relacionadas como gota, hiperuricemia e infecciones urinarias. También se utilizan a nivel tópico para tratar infecciones dermatológicas como eccemas. Y sus propiedades demulcentes le otorgan ser un excelente recurso para faringitis o tos dolorosa. (Medrano y Núñez, 2013, p. 30)

Medrano y Núñez (2013) señalan que:

Según el artículo “Propiedades y toxicidad del alpiste” (annulis, 2010) se dice que el alpiste es tradicionalmente utilizado como un laxante natural, proporcionando volumen a las heces, así como la lubricación. Pero los aceites de alpiste tienen muchas otras ventajas que se derivan de su riqueza en ácido graso esencial omega 3. Los ácidos grasos esenciales son llamados así porque debemos obtenerlos de nuestra dieta. Son importantes para el crecimiento y desarrollo normales, la función del cerebro y ayudar a prevenir enfermedades crónicas como la artritis y las enfermedades del corazón. (p. 31)

Los ácidos grasos más conocidos son el Omega 3 y 6. Los Omega 6 son los más comunes en la dieta occidental, se pueden encontrar en aceites de girasol, maíz, cártamo, ajonjolí y otros aceites. Se puede tener una deficiencia de ácidos grasos Omega 6 si la dieta solamente se basa en grasas Omega 3, o si se toma los Omega 3 en mayor cantidad en un período de 1,5 a 2 años. (Medrano y Núñez, 2013, p. 31)

### ***Composición química y nutricional del alpiste.***

La composición química de los granos de alpiste indican que presentan un buen valor nutricional, contienen almidón, proteínas y es rico en triptófano. Propone propiedades funcionales y nutricionales únicas, es por esto que en los últimos años experimentos sobre la composición de las semillas de alpiste busca nuevos usos a nivel alimenticio e industrial. (Medrano y Núñez, 2013, p. 25)

Medrano y Núñez (2013) mencionan:

Según Putman et al. (1990), la semilla de alpiste es similar a la de avena en composición mineral, es más alto en cenizas, aceite, y fósforo, pero inferior en fibra, que se encuentran comúnmente en el maíz, guisante, o que el frijol, tiene concentraciones más altas de los ocho aminoácidos esenciales que lo hace el trigo o el maíz, y es más alto en azufre que contienen aminoácidos que guisante o que el frijol. Abdel-Aalet al. (2011) concluyó que el alpiste es un cereal genuino con una composición química única, y utilizó la microscopía de luz y la fluorescencia para visualizar almidón, proteínas, compuestos

fenólicos y fitato en las semillas de alpiste glabra para demostrar que su microestructura es similar a la de otras gramíneas (trigo, avena, cebada, arroz), con una capa de salvado que rodea el endospermo amiláceo y germen. Tiene la mayor concentración de algunos minerales y nutrientes que el trigo. (p. 25)

La carióspside del alpiste, el fruto de las gramíneas, tiene un promedio de 55,8 g/100 g de almidón, 23,7 g/100 g de proteína, 7,9% de grasa cruda, 7,3 g/100 g de fibra dietética total, 1,8 g/100 g de azúcar soluble y 2,3 g/ 100 g de contenido total de cenizas en el grano entero. Se hizo pan con un 25% de las semillas de alpiste y mostraron un rendimiento muy parecido para el volumen del pan, volumen específico y color de corteza comparándolo con el hecho con puro trigo. (Medrano y Núñez, 2013, p. 25)

Medrano y Núñez (2013) indican que la actividad antioxidante de las semillas de alpiste en infusiones, reveló por la emisión de quimioluminiscencia de luminol una reacción en un medio oxidante, peróxido de hidrógeno. Estos compuestos antioxidantes presentan efectos que son benéficos para la prevención de enfermedades y promoción de la salud, ejemplo de ello, los carotenoides, grupo de antioxidantes muy importantes. (p. 26)

Figura 29. Composición química del grano de alpiste desecado

<b>Valor energético</b>	<b>cada 100g</b>	Campersterol	181
399 calorías		Stigmasterol	17,03
1670 kilojoules		Beta-sitosterol	326
<b>Fibras</b>	<b>g/100g</b>	Otros esteroles	237
Fibra soluble	0,31	<b>Vitaminas</b>	<b>mg/100g</b>
Fibra insoluble	7,31	Niacina	1,2
Fibra dietaria total	7,62	B1	0,65
<b>Azúcares solubles</b>	<b>g/100mg</b>	B2	0,09
Arabinosa	0,04	B6	0,16
Fructosa	0,07	<b>Minerales</b>	<b>mg/100g</b>
Glucosa	0,15	Calcio	29
Sucrosa	0,56	Hierro	4,4
<b>Ácidos grasos</b>	<b>g/100g</b>	Magnesio	196
Miristínico (C14)	0,01	Fósforo	583
Palmitico (C16)	0,66	Potasio	363
Hexadecenoico (C16:1)	0,01	Sodio	0,8
Margarínico (C17)	0,002	Zinc	3,3
Estearico (C18)	0,07	Cobre	0,7
n-9 Oleico (C18:1)	1,72	Manganeso	5,1
Octadecenoico (C18:1)	0,04	Selenio	0,2
Linoleico (C18:2)	2,85	<b>Aminoácidos</b>	<b>g/100g de proteína</b>
n-3 alfa- linolenico (C18:3)	0,12	Alanina	4,5
Araquídico (C20)	0,007	Arginina	6,4
Eicosenoico (C20:1)	0,05	Aspártico	4,4
n-6 Eicosadienoico (C20:2)	0,002	Citosina	2,5
Behénico (C22)	0,003	Glutamina	26
n-9 Erúico (C22:10)	0,01	Glicina	3,1
Lignocérico (C24)	0,003	Histidina	1,6
n-9 Nervónico (C24:1)	0,003	Isoleucina	3,9
Otros	0,005	Leucina	7,6
Total	5,565	Lisina	2,6
Ac. grasos saturados totales	0,76	Metionina	1,9
Ac. grasos monoinsaturados total	1,84	Fenilalanina	6,5
Ac. grasos poliinsaturados totales	3,09	Prolina	6,2
Omega 3 totales	0,12	Serina	4,5
Omega 6 totales	2,86	Treonina	2,7
Omega 9 totales	1,79	Triptofano	2,8
<b>Tocoferoles y esteroides</b>	<b>mg/100g</b>	Tirosina	3,6
Delta-tocoferol	0,51	Valina	4,8
Alfa-tocoferol	1,98		

Nota: Cogliatti et al., 2014a, p. 31

Los carotenoides son antioxidantes liposolubles importantes para la salud humana. Se deben obtener de la dieta, porque los animales no pueden sintetizar carotenoides en su cuerpo. La luteína y zeaxantina juegan un papel muy importante en promover la salud visual y dérmica, ya que consisten de pigmentos en la mácula lútea de la retina humana; también presentan funciones de protección para la mácula ante la luz azul y mejoran la agudeza visual. Además la aplicación de  $\beta$ -caroteno a nivel dérmico protege la piel ante la exposición de radiación infrarroja. (Li y Beta, 2012, p. 4)

Los principales compuestos de carotenoides identificados en la semilla de alpiste son la luteína, zeaxantina y  $\beta$ -caroteno, este último presente en mayor cantidad. Las semillas de canario (alpiste) con alto contenido de carotenoides podrían ser adquiridas como un buen alimento para desarrollar algunos alimentos que sean funcionales y novedosos con propiedades potenciales de promoción de la salud. (Li y Beta, 2012, p. 4)

### *Posología.*

Medrano y Núñez (2013) citan:

Según la tesis “CONOCIMIENTOS, ACTITUDES Y PRÁCTICAS SOBRE EL USO DE LA FITOTERAPIA PARA EL CONTROL DE LA DIÁBETES EN PACIENTES DEL CLUB DE DIABÉTICOS DE LOS HOSPITALES SAN VICENTE DE PAÚL Y SAN LUIS DE OTAVALO. PROVINCIA DE IMBABURA 2011” de la Universidad TÉCNICA DEL NORTE FACULTA CIENCIAS DE LA SALUD de Ecuador, se dice que El alpiste contiene niveles relativamente más altos de proteína y aceite comparado con otros cereales. Sus aceites son altamente insaturados, conteniendo principalmente ácidos linoléico u omega 6 (55%), oléico y omega 9 (29%) y linolénico u omega 3 (2,5%). Todos ellos beneficiosos para los vasos sanguíneos reduciendo así el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. Además es un excelente antioxidante. Usualmente las variedades de alpiste que se encuentran en el mercado son típicamente vendidas para comida de aves las cuales contienen fibras de sílica que han sido asociadas con cáncer de esófago. Para su seguridad y salud, evite éste tipo de riesgo y compre sólo variedades “libres de fibras de sílica”. (p. 27)

En la se puede observar que la porción indicada es de 5 cucharadas aproximadamente 47 gramos, esta cantidad proporciona 9 gramos de proteínas que sería un 18% del valor diario recomendado, 4 gramos de grasas totales que es un 6% de la recomendación diaria y 3 microgramos de hierro que son un 18% del valor recomendado diario. (Medrano y Núñez, 2013, p. 27)

Figura 30. Información nutricional de la semilla de alpiste.

<b>Supplement Facts</b>		
Serving Size 5 Tbs (47g)		
Servings Per Container About 9		
	Amount Per Serving	% Daily Value
Calories	200	
Calories from Fat	35	
Total Fat	4 g	6%*
Sugars	1 g	†
Protein	9 g	18%*
Iron	3 mg	18%
Canary Grass Seed (Alpiste)	47 g	†

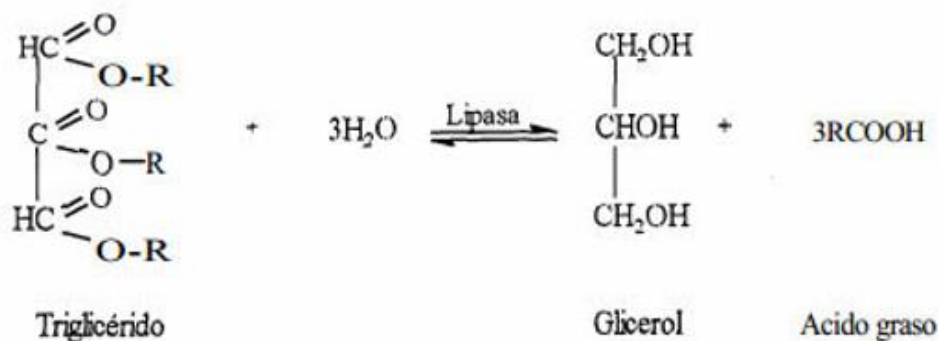
\*Percent Daily Values are based on a 2,000 calorie diet.  
†Daily Value not established.

(Medrano y Núñez, 2013, p. 27)

### ***Mecanismo de acción.***

Dentro de sus propiedades se le atribuye como hipolipemiente, porque contiene una enzima llamada lipasa, que interviene en la destrucción de ácidos grasos. El tejido graso se moviliza y libera los lípidos que son destruidos por esta enzima. Así mismo, su alto contenido en fibra, impide que el colesterol exógeno sea absorbido por la mucosa intestinal y pase a la sangre. Además ayuda a reducir la tensión arterial debido a que actúa como diurético, eliminando el exceso de líquidos, de ésta forma estimula la función renal. (Vizconde, 2015, p. 6)

Figura 31. Hidrólisis de triglicéridos.



(Medrano y Núñez, 2013, p. 39)

El metabolismo de los triglicéridos está regulado por la comida y la síntesis y oxidación en varios tejidos. La hidrólisis de triglicéridos por lipoproteína lipasa en ácidos grasos libres es un determinante importante en el metabolismo de triglicéridos. Por lo que se redescubrió la semilla de canario como un cultivo alimenticio potencial. (Pérez et al., 2014, p.2)

El alpiste es considerado por las comunidades como una planta medicinal. Sus semillas se han utilizado para el tratamiento de la enfermedad renal y la hipercolesterolemia. Presenta actividad antioxidante por lo que tiene efectos beneficiosos potenciales en la prevención de enfermedades y promoción de la salud. Entre ellos los carotenoides son considerados como un grupo de importantes antioxidantes naturales. El mecanismo de acción de los péptidos es inhibir la absorción de colesterol intestinal y aumentar su excreción fecal. (Anaya, 2017, pp.78)

El efecto hipolipemiante atribuido a los componentes del alpiste como las resinas es porque no se absorbe, ya que tienen un efecto que favorece la excreción de ácidos biliares. La inhibición del regreso de los ácidos biliares hacia el hígado resulta un incremento de la conversión de colesterol en ácidos biliares, por lo tanto promueven su eliminación fecal. De esta forma se produce una interrupción parcial de la circulación entero hepática de los ácidos biliares y se incrementa la utilización hepática de colesterol para la síntesis de nuevas moléculas de ácidos biliares. Provocando una depleción parcial del colesterol hepático e incrementos compensadores de la síntesis de colesterol y receptores de LDL-C. (Pezo, 2011, pp.848-849)

Otra de las acciones hipocolesterolemiantes se le atribuye a la presencia de fibra, lecitina y niacina. La presencia de secoisolariciresinol diglucósido, se dice que es el componente activo de la semilla de alpiste y es el responsable de la acción hipocolesterolemiantes y antiaterosclerótica. También menciona la presencia de ácido linoléico, oleico, esteárico, tocoferol y vanadio como hipocolesterolemiantes. (Pezo, 2011, p.849)

La fibra presente en los vegetales y semillas ha demostrado tener un efecto hipolipemiente porque reducen la absorción de colesterol y sales biliares, porque tiene la facilidad de combinarse con las sales biliares, de esta manera evitan la formación de las micelas que son necesarias para la absorción de colesterol, así mismo de intercambiar cationes en el medio intestinal y dificultar la absorción de colesterol y así incrementar su excreción. Esto va a provocar una depleción parcial de colesterol hepático e incrementos en la síntesis de colesterol como de síntesis de receptores de LDL-C. (Pezo, 2011, p.849)

### ***Efectos adversos.***

Su consumo oral no ha sido relacionado con mujeres pre o post menopáusicas con cáncer de mama. Sin embargo un estudio realizado por Druesne-Precolloet al., 2010, llamado Beta-carotene supplementation and cancer risk: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, del *International Journal of Cancer* (pp. 127, 172-184), indica que una prevención del cáncer con suplementos de  $\beta$ -carotenos no debería ser recomendada porque su suplementación no ha presentado beneficio alguno ante la prevención del cáncer e incluso ha asociado con el incremento del riesgo de cáncer pulmonar o gástrico. (Li y Beta, 2012, p. 4)

El alpiste para consumo humano no debe presentar fibra de sílica, ellas son componentes normales en las semillas pero no deber ser consumido, estas deben ser removidas. El alpiste común no es seguro para ser consumido como alimento, porque los cascotes conectados se encuentran cubiertos por pelos, también llamadas espículas, de sílice que pueden contaminar las semillas en el

momento de ser descascarado. Estos pelos silíceos están relacionados con el cáncer de esófago.  
(Medrano y Núñez, 2013, p. 6)

### CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

El siguiente apartado contiene información acerca del método el cual se utilizó para realizar el trabajo de estudio. Por otra parte, las fuentes que se utilizaron como guía y apoyo para la elaboración del tema. Se incluye criterios tanto los de inclusión y exclusión.

Los artículos de inclusión deben de contener información acerca de las dislipidemias, además características en general sobre este trastorno. También sobre las características hipolipemiantes de *Phalaris canariensis* y adicionalmente los efectos que produce en el organismo. Se valió solamente de semillas de *Phalaris canariensis* aptas para el consumo humano. Por otra parte, datos de la lovastatina utilizada para el tratamiento de dislipidemias y las complicaciones que podrían sufrir. Se empleó estudios realizados con personas mayores de 18 años y con ratas, estas últimas provenientes de bioterios. Finalmente, estos artículos deben tener de antigüedad no más de 10 años, ya que esto permite que la información sea lo más reciente. Se investigó 15 artículos relacionados con el tema, 8 de ellos en el idioma español y 7 en inglés.

Los artículos excluidos son los que contiene información acerca de dislipidemias en personas menores de 18 años y ratas no provenientes de bioterios, pacientes con cáncer o que hayan padecido con anterioridad de cáncer, de países que no fueran de Centroamérica, Suramérica y España. Además de la semillas de *Phalaris canariensis* que no fueran de la variedad aprobada para el consumo humano. Igualmente se descartan los documentos que tengan más de 10 años de antigüedad, y cualquier otro tipo de idioma que sea diferente a los escritos anteriormente.

#### **Método**

El presente trabajo será elaborado mediante una revisión bibliográfica, consiste en el estudio de documentos que han sido publicados utilizando los temas más relevantes e importantes acerca del trabajo de investigación por medio de distintos artículos. El trabajo investiga sobre las dislipidemias, además el uso de los medicamentos hipolipemiantes y del *Phalaris canariensis* sobre

sus propiedades hipolipemiantes en pacientes mayores de dieciocho años en Centroamérica, Suramérica y España.

### Fuentes de Información

En el siguiente apartado se tomarán en cuenta las siguientes fuentes de información para la realización de la revisión bibliográfica.

Figura 32. Fuentes de información

Artículo	Resumen
2010, Porcel y Cuellar, Efectividad del licuado de alpiste como tratamiento reductor del colesterol, triglicéridos y el índice de masa corporal, Bolivia.	Generan un licuado de alpiste y determinan la efectividad en la disminución de colesterol en pacientes con dislipidemia.
2011, Fonseca y Sáenz, Estatinas para el Síndrome Coronario Agudo Medicina basada en evidencia sobre la administración temprana con dosis de carga, Costa Rica.	Se realiza una revisión de la eficacia de las estatinas en el síndrome coronario agudo, el cual se determinó dudoso. Señalan que el uso temprano y con dosis de carga de las estatinas no ha demostrado un beneficio real para los pacientes.
2011, Villarreal, Reyes, Ruiz, y Venegas, Estudio farmacognóstico de la semilla de <i>Phalaris canariensis</i> L. "alpiste" y su cuantificación de esteroides, Perú.	Se basa en un estudio farmacognóstico de semilla de <i>Phalaris canariensis</i> , en la cual se midieron parámetros físico-químicos, se cuantificó los esteroides. Estos valores son determinativos en la función y eficacia de este compuesto.
2011, Pezo, Elaboración de una bebida de alpiste ( <i>Phalaris canariensis</i> ) y su aplicación en ratas con hipercolesterolemia inducida experimentalmente, Perú.	Utiliza una bebida a base <i>Phalaris canariensis</i> en ratas con hipercolesterolemia, en la cual se determinó una disminución significativa de la concentración de colesterol en la sangre.

2012, Kunstmann y de Grazia, Puesta al día en el Manejo de las Dislipidemias, Chile.	Se analiza en el caso de dislipidemias mixtas, si no se alcanza los objetivos con dosis máximas de estatinas, dice que se puede utilizar estatina más fibrato, pero tomando en cuenta el gran riesgo de miotoxicidad.
2013, Medrano y Núñez, Elaboración de una bebida a base de alpiste ( <i>Phalaris Canariensis</i> ) para consumo humano. El Salvador.	Inician una investigación de bebida a base a alpiste para consumo humano. Se comprueba la eficacia de esta bebida al disminuir la concentración de lípidos en los sujetos experimentales
2014, Rosselli, Castaño, Arciniegas, García, Muñoz y Gómez, Costo-efectividad de las estatinas para el tratamiento de dislipidemia en Colombia, Colombia.	Determinan la relación costo-efectividad de las estatinas para el tratamiento de dislipidemia en Colombia. Pero presentan ciertas limitaciones: la incertidumbre si los pacientes tuvieron adherencia a la terapia, frecuencia de eventos adversos o la influencia de distintas dietas (regionales) e inclusive estilos de vida. Concluyen en que la rosuvastatina presentó la mejor ganancia en años de vida ajustados por calidad.
2015, Rojas y Arce, Adherencia terapéutica y su impacto en la disminución del perfil lipídico de los pacientes atendidos en la modalidad de telemedicina en una universidad estatal de Costa Rica, San José.	El consumo de grasas saturadas en la población costarricense es cercano al 13% de la dieta, con lo que se incrementa los niveles de colesterol y LDL, por lo tanto riesgo de enfermedades cardiovasculares.
2015, Ponce, Beneficio de jugos de alimentos vegetales crudos en el tratamiento de síndrome metabólico y obesidad, Chiapas.	Comprueba la eficacia del uso de licuados de vegetales crudos, frutas y semillas para la disminución de lípidos séricos, ya que tienen gran efecto positivo para controlar enfermedades que componen el síndrome metabólico.
2015, Rodríguez y del Águila, Actividad hipolipemiente del extracto acuoso de semillas	Cita que una mala dieta presenta graves repercusiones a nivel celular, tisular y

de <i>Phalaris canariensis</i> "Alpiste", en ratas albinas Hiltzmann, Perú.	sistémico, trayendo consigo obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial y diabetes mellitus; y el uso del extracto acuoso de <i>Phalaris canariensis</i> ayuda a reducir grasas del organismo, se investigó sobre su actividad hipolipemiante.
2015, Vilaplana, Nutrición y colesterol, España.	Aborda los factores dietéticos que influyen en el perfil lipídico mediante un estudio bibliográfico en el cual selecciona los alimentos con mejor concentración de lípidos "benignos" para el ser humano. Menciona que el consumo diario de dos gramos de fitoesteroles y fitoesteranos reducen el colesterol total entre un 10% hasta un 15%, ya que interfieren en la absorción intestinal del colesterol tanto dietético como del colesterol endógeno.
2015, Zuluaga, Arcila, Bedoya, Toro y Arboleda, Comportamiento del perfil lipídico en pacientes con dislipidemia tratados con estatinas en una IPS, Colombia.	Se describe el comportamiento del perfil lipídico en pacientes con dislipidemia tratados con estatinas. Los pacientes tratados con lovastatina presentaron una disminución significativa de colesterol LDL, pero no se evidenció diferencia alguna comparando con pacientes tratados con atorvastatina.
2016, Araya, Lizano y Vega, Definición y construcción del indicador de cobertura de atención en dislipidemia en el primer nivel de atención en salud: una revisión sistemática cualitativa, Costa Rica.	La prevalencia global de dislipidemias en grupos de adultos sigue en aumento. Esto se debe a la occidentalización en las dietas, la obesidad, el sedentarismo y cambios no positivos en los estilos de vida.
2017, Anaya, Efecto de la mezcla de cereales con extracto acuoso de <i>Ananás comosus</i> en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos de personas con dislipidemia, Perú.	Se elabora un estudio de efectividad de cereales con extracto acuoso con una mezcla de semillas de <i>Phalaris canariensis</i> y otros, para disminuir los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

2018, Sequeira y Mora, Estilos de vida durante la niñez y su relación con factores desencadenantes de obesidad en adultos de 25-60 años de edad atendidos en una clínica costarricense, Costa Rica.	El estudio concluye que hay una relación entre los estilos de vida adquiridos en etapas tempranas, durante la infancia y la aparición de obesidad en edad adulta.
---	---

### **Categorías de Análisis**

En el presente se expondrán las categorías de análisis:

#### **Categoría 1. Eficacia de *Phalaris canariensis* en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.**

En esta categoría se indica que se desea obtener el mejor efecto terapéutico, o sea, eficacia.

“El efecto hipolipemiente de la mezcla de semillas de *Phalaris canariensis* var glabro, *Linum usitatissimum*, *Avena sativa* con extracto crudo de fruto de *Ananás comosus*, evidenciando en la reducción del colesterol y triglicéridos séricos” (Anaya, 2017, p. 8)

#### **Categoría 2. Seguridad de *Phalaris canariensis* en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.**

En esta categoría se aclara el término seguridad, el cual indica que presenta la menor cantidad de reacciones adversas al ser ingerido.

“Canary seed Development Commission of Saskatchewan (2014) también reporta que no hay evidencia de potencial alergénico y en cuanto a su toxicidad. El reporte sustenta la seguridad de *Phalaris canariensis* como cereal para consumo humano.” (Anaya, 2017, p. 3)

**Categoría 3. Eficacia de lovastatina en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.**

En esta categoría se indica la eficacia, se desea obtener el mejor efecto terapéutico posible.

“En el 2011 y 2012 los pacientes tratados con lovastatina de 20 mg presentaron una reducción estadísticamente significativa de los niveles séricos de colesterol LDL pos tratamiento, que clínicamente reduce el riesgo cardiovascular de moderado a leve.” (Zuluaga et al., 2014, p. 4)

**Categoría 4. Seguridad de lovastatina en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.**

Esta categoría menciona la seguridad que presenta el medicamento, en otras palabras, la menor cantidad de reacciones adversas al ser ingerido.

“Los pacientes que recibían Lovastatina 20 mg debían escalar a la dosis de Lovastatina de 40 mg excepto que refieran en la historia clínica eventos adversos, situación que no se evidenció en la población estudio durante el periodo.” (Zuluaga et al., 2014, p. 5)

**Categoría 5. Comparación de la eficacia de *Phalaris canariensis* en contraste con las lovastatina en el tratamiento de dislipidemias en pacientes mayores de 18 años en Centroamérica, Suramérica y España.**

Esta categoría muestra la disminución de la concentración de una de las lipoproteínas séricas.

“El alcance de los parámetros bioquímicos límite normales el nivel sérico de colesterol alcanzado fue de 204, 58 mg/dl, no difiere de manera significativa del parámetro bioquímico normal, implicando un intervalo de reducción de 25-65 mg/dl al término del estudio” (Anaya, 2017, p. 8)

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente apartado se exponen los resultados obtenidos a propósito del tema de investigación, tomando en consideración para su desarrollo los tres objetivos específicos descritos anteriormente. A este fin se realizó una comparación o discusión de estudios y artículos científicos, en función de los objetivos específicos mencionados en el primer capítulo.

Por lo tanto es de suma relevancia recordar cuáles eran los objetivos específicos, para lo cual se empezará con el primero: Determinar si el *Phalaris canariensis* disminuye las concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad de la misma manera que la lovastatina.

### **Categoría 1. Eficacia de *Phalaris canariensis* en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.**

Porcel y Cuéllar realizaron un estudio experimental con personas voluntarias que presentaban un exceso de colesterol y triglicéridos. Esta investigación se realizó en la Clínica UCEBOL, en la ciudad de Santa Cruz, Bolivia, entre julio y diciembre de 2010 (Porcel y Cuéllar, 2010, p. 8).

Se trató de un estudio experimental, ya que se esperaba rastrear un efecto reductor en los niveles de colesterol y triglicéridos gracias a la ingesta de alpiste. Es prospectivo ya que se cuantificaron niveles de colesterol y triglicéridos semanalmente, a partir del sexto día de consumo del licuado de alpiste, durante cuatro semanas seguidas. Las personas seleccionadas se encontraban dentro de los 22 y 60 años y participaron 30 personas, de las cuales solamente 14 presentaban aumentados el colesterol y los triglicéridos (Porcel y Cuéllar, 2010, p. 8).

Se les recomendó no consumir durante las 24 horas previas alimentos que contuvieran grasa y permanecer en ayunas entre 12 y 14 horas antes de la toma de muestra, para realizar un análisis fiable de colesterol y triglicéridos. Se seleccionó a las personas con niveles superiores para administrar el tratamiento con el licuado. El tratamiento se llevó a cabo durante cuatro semanas: la

ingesta del licuado de alpiste tomó 5 días, 3 veces al día antes de las comidas, ya que al sexto día se analizaron los niveles de colesterol y triglicéridos (Porcel y Cuéllar, 2010, p. 8).

La leche de alpiste se dosificó de la siguiente forma: Se colocaron 5 cucharadas, es decir, 40 gramos al ras de alpiste en un vaso de agua; se dejaron reposar por 8 horas, seguidamente se escurrieron y licuaron en 1 litro de agua y, luego de colarlo, se dividió en tres vasos. Fue tomado antes del desayuno, antes del almuerzo y antes de acostarse (Porcel y Cuéllar, 2010, p. 8).

Los niveles de colesterol se agruparon entre 50 y 171 mg/dL, dado que ninguno de los participantes presentó un nivel mayor a 200 mg/dL. Aunque ninguno de los participantes presentaba niveles de colesterol superiores a los de referencia, se continuó con el estudio porque presentaron una de las variables deseadas.

Tabla 10. Comparación del colesterol inicial hasta la semana 3.

Colesterol (mg/dL)	Inicial (%)	Semana 1 (%)	Semana 2 (%)	Semana 3 (%)
50-90	7.14	7.14	14.29	57.14
91-130	50	57.14	42.86	35.71
131-170	37.71	28.57	42.86	7.14
>171	7.14	7.14	0.00	0.00
Total	100	100	100	100

Nota: Porcel y Cuéllar, 2010, p. 9-10.

Comparando los niveles de colesterol de la semana inicial hasta la semana 3, se observó un mayor efecto en las personas que se encontraban en con niveles de entre 131 y 170 mg/dL de colesterol. Por su alto contenido en fibra, el alpiste impide que el colesterol exógeno sea absorbido por la mucosa intestinal y pase a la sangre, por lo que ayuda a prevenir la arteriosclerosis (Porcel y Cuéllar, 2010, p. 10).

Tabla 11. Comparación de triglicéridos inicial hasta la semana 3.

Triglicéridos (mg/dL)	Inicial (%)	Semana 1 (%)	Semana 2 (%)	Semana 3 (%)
30-70	21.43	28.57	35.71	92.86
71-110	35.71	35.71	42.86	7.14
111-150	21.43	14.29	14.29	0.00
>151	21.43	21.43	7.14	0.00
Total	100	100	100	100

Nota: Porcel y Cuéllar, 2010, p. 10-11.

Al comparar los triglicéridos de la semana inicial con los de la semana 3 fue posible observar una disminución de los niveles >151 mg/dL. Las personas que inicialmente presentaban hipertrigliceridemia, después de tres semanas de consumo de la leche de alpiste se encontraron dentro de parámetros normales. Por esta razón Porcel y Cuéllar (2010) concluyeron que el 100% de los participantes vio disminuidos sus niveles de trigliceridemia a las 3 semanas de recibir el tratamiento con este licuado; con lo que quedó así demostrada la eficacia del alpiste para la reducción del nivel del colesterol y triglicéridos (Porcel y Cuéllar, 2010, p. 10).

Un estudio en el distrito de Chiclayo, Perú, en que participaron 39 voluntarios, utilizó el método enzimático para la cuantificación de los parámetros de colesterol y triglicéridos. Se les administró la muestra durante 4 días, para lo cual se utilizaron semillas de *Phalaris canariensis* de la variación gabro (alpiste), *Linum usitatissimum* (linaza) importada de Canadá, *Avena sativa* (Avena) en forma de hojuelas Quaker y pulpa de *Ananás comosus* (piña) de los comerciantes de fruta seca del mercado de Chiclayo. Se licuó la mezcla con una licuadora, con agua suficiente para pulverizar la mezcla del alpiste, linaza, avena y se mezcló con un 50% de extracto de piña para completar 10 onzas (Anaya, 2017, pp.71-74).

Los voluntarios eran de ambos sexos, con edades entre 40 y 64 años, con y sin dislipidemia. Se estipuló que la ingesta diaria de alimentos fuera antes de las 7:30 pm, evitar el consumo de alcohol y el exceso de grasas. Se excluyó a pacientes que habían tenido patologías prevalentes adicionales o cirugías. Como criterio de eliminación se excluyó a pacientes que se retiraron del

estudio antes de tiempo, o que se negaron a la extracción de muestras sanguíneas. Se definió el paciente dislipidémico con valores séricos de colesterol total de  $\geq 200$  mg/dL y triglicéridos de  $\geq 150$  mg/dL. Fue considerado paciente dislipidémico si presentaba uno o más de estos valores en muestra tomada en ayunas de 8 a 10 horas, entre las 7 y 8 am. (Anaya, 2017, pp.74-75).

La conformación de grupos fue la siguiente: el grupo experimental se encontraba constituido por 19 personas con dislipidemia a las que se les suministraron 10 onzas de la mezcla a diario durante 4 días. Dos horas después consumían la comida habitual con las restricciones anteriores. El grupo control estaba constituido por 8 personas con dislipidemia a las que no se les suministró la mezcla durante los 4 días. Debían consumir lo habitual con las restricciones establecidas. Finalmente el grupo blanco estaba constituido por 7 personas sin dislipidemia, a las que no se les suministró la mezcla durante los 4 días, también consumían lo habitual con las restricciones (Anaya, 2017, p. 75).

Tabla 12. Resultado del efecto de la administración de la mezcla de alpiste en los niveles séricos de colesterol de pacientes voluntarios en el distrito de Chiclayo.

Grupo	Número de participantes	Media de colesterol basal (mg/dL)	Media de colesterol experimental (mg/dL)
Experimental	17	251,84	204,58
Control	7	161,41	175,07
Blanco	8	170,24	183,79
Total	32		

Nota: Anaya, 2017, pp. 76

Tabla 13. Resultado del efecto de la administración de la mezcla de alpiste en los niveles séricos de triglicéridos de pacientes voluntarios en el distrito de Chiclayo.

Grupo	Número de participantes	Media de triglicéridos basales (mg/dL)	Media de triglicéridos experimentales (mg/dL)
Experimental	15	261,49	184,72

Control	7	101,01	108,16
Blanco	8	212,85	272,89
Total	32		

Nota: Anaya, 2017, pp. 77.

Estas referencias sustentaron, con un 95% de fiabilidad, que la potencia hipolipemiante de la mezcla problema, durante cuatro días de tratamiento, tuvo un efecto reductor del colesterol de entre 29,12 y 65,39 mg/dL, y para triglicéridos de entre 51,04 y 102,4 mg/dL. El efecto hipolipemiante de la mezcla de semillas de *Phalaris canariensis* de variación glabro, junto a los demás cereales y *Ananas comosus* propició la reducción del colesterol y triglicéridos séricos. Lo anterior se explica por el efecto intestinal de la fibra soluble de los componentes como inhibidor de la absorción de colesterol, y el mecanismo del efecto hepático de la inhibición de los factores de transcripción lipogénica para todos los péptidos alimentarios (Anaya, 2017, pp.78).

Otro de los estudios reseñados fue realizado en Irapuato, Guanajuato, México. Para obtener la leche de alpiste se utilizaron 5 g. de semillas remojadas en 250 mL de agua destilada, durante 12 a 24 horas a temperatura ambiente. Las semillas fueron molidas y se pasaron por una malla para obtener harina. Luego se licuaron con 250 mL. de agua destilada. Finalmente la mezcla se percoló a través de un tamiz y fue liofilizada y almacenada a -20 °C, hasta ser utilizada (Valverde, Orona, Nieto y Paredes, 2016, p. 2).

El ensayo de ABTS, un antioxidante llamado 2,2'(-azinobis,3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfúrico), mostró que los péptidos de albúminas y prolaminas de la leche de las semillas remojadas por 12 horas mostraron los mejores valores de  $CI_{50}$ : 133.2 y 181.6  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente ( $p \leq 0.05$ ); además, las albúminas y las glutelinas de leche remojadas por 24 horas mostraron valores altos de  $CI_{50}$ : 176.0 y 213.7  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente ( $p \leq 0.05$ ). La harina de semilla canaria presentó los valores más bajos de  $CI_{50}$  en todas las fracciones de proteínas, excepto las prolaminas. Estos resultados demuestran claramente que la proteína experimenta hidrólisis al remojar las semillas en agua, por lo que las muestras de leche mostraron un mayor potencial antioxidante que la harina en todas las fracciones de proteína (Valverde et al., 2016, p. 5).

En general, la leche remojada 24 horas mostró una mejor inhibición contra el DPPH en casi todas las fracciones (albúminas: 144.7; globulinas: 147.6; prolaminas: 89.7  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ), excepto las glutelinas. Las albúminas y las globulinas de las leches mostraron más capacidad antioxidante que la harina, mientras que las prolaminas y las glutelinas no siguieron la misma tendencia (Valverde et al., 2016, p. 5).

En este estudio para la determinación de las fracciones de proteínas y el potencial nutracéutico del alpiste, los péptidos de la harina de semilla y los sustitutos de la leche mostraron altos potenciales como antioxidantes e inhibidores de la ECA. Exhibieron altos niveles nutracéuticos con un alto potencial para impactar positivamente la salud humana. Además la leche de semilla canaria es de fácil, barata y rápida obtención (Valverde et al., 2016, p. 5).

Un estudio realizado en el Centro de Desarrollo de Experimentos Modelos de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil, utilizó ratas macho, con pesos de entre 250 y 260 gramos, con temperatura y humedad controladas, a las que se hizo consumir alimento para rata estándar y agua *ad libitum*. El alpiste fue utilizado como agente antihipertensivo para reducir los niveles de colesterol y controlar la diabetes. Para medir el efecto hipotensor del extracto acuoso de *Phalaris canariensis* (EAPc), dosis de 100 g. fueron disueltas en un litro de agua destilada, luego de que las semillas fueron trituradas y se mantuvieron en agua a 70 °C durante 30 minutos. El agua fue después filtrada y, por medio de un evaporador rotativo al vacío, se redujo a un quinto de su volumen inicial a 70 °C (Santos et al., 2016, p. 1925-1926).

El extracto acuoso de *Phalaris canariensis* (EAPc) fue almacenado en botellas de plástico ámbar a temperatura ambiente. El perfil de aminoácidos de la AEPc se determinó previamente mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Este análisis mostró que el triptófano era el aminoácido más abundante presente en el extracto acuoso. Es importante destacar que todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética Animal de la Universidad Federal de Sao Pablo (No. 1190/10) (Santos et al., 2016, p.1926).

El triptófano está abundantemente presente en las semillas, se comprobó que tiene propiedades vasodilatadoras y que puede ser metabolizado por muchas enzimas, gracias a la ruta

de triptófano deshidrogenasa que resulta en la producción de serotonina (Santos et al., 2016, p. 1926). Otro resultado obtenido es que el vasodilatador puede reducir la presión sanguínea en ratas espontáneamente hipertensas (REH) de manera dependiente de la dosis, probablemente a través de un mecanismo que involucra la síntesis de óxido nítrico. Además, el metabolismo del triptófano a través de la IDO promueve la tolerancia inmune, atenúa las reacciones inmunes excesivas y disminuye la inflamación al estimular la citoquina antiinflamatoria interleucina 10 (IL-10) (5,11). Muchas evidencias sugieren que el metabolismo del triptófano mediado por IDO modula los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la obesidad, el metabolismo de los lípidos, la diabetes mellitus y la aterosclerosis (Santos et al., 2016, p. 1926).

Además de las proteínas ricas en triptófano, otros componentes de la semilla son el almidón (60%), la fibra (7%) y la grasa (8%), particularmente los ácidos grasos poliinsaturados saludables (PUFA). Por lo tanto, el alpiste es una fuente natural de triptófano y otros componentes, incluido el PUFA, que pueden ser beneficiosos principalmente para pacientes con hipertensión y enfermedades cardiovasculares (Santos et al., 2016, p. 1926).

La EAPc sola no tuvo efecto en la ganancia de masa corporal; sin embargo, potenció la reducción en la acumulación de grasa del epidídimo. Una explicación posible sugiere que un desequilibrio en el metabolismo del triptófano produce la serotonina, la serotonina está asociada con el control del apetito, si esta no se produce ocurre la acumulación de grasa (Santos et al., 2016, p. 1932).

La activación de las enzimas IDO produce efectos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores. La IDO2 es la principal isoforma responsable del metabolismo del triptófano en el riñón. Por lo tanto, un aumento en la disponibilidad de triptófano fue suficiente para inducir la síntesis de IDO2, que resultó en un desequilibrio hacia el estado antiinflamatorio en el riñón (Santos et al., 2016, p. 1933).

En un estudio realizado en México se indujo la obesidad en ratas por medio de la dieta. Se procedió de esta manera porque la obesidad es una enfermedad metabólica resultante del desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía, que a menudo se asocia con enfermedades

crónicas como la hiperlipidemia; ya que el tejido adiposo, además de su funcionamiento primario en el almacenamiento, regula el apetito y el metabolismo por la secreción de ciertos productos químicos como una glándula endocrina. El síndrome metabólico desarrolla enfermedades ateroscleróticas, cuya mortalidad es muy alta, cuando el síntoma empeora (Pérez et al., 2014, pp. 1-2).

Este estudio recolectó *P. canariensis* del estado de Morelos, México. Utilizó un total de 1000 g de semillas de alpiste, las cuales fueron secadas y posteriormente molidas. Para la extracción se utilizaron consecutivamente 5 litros de hexano, cloroformo y metanol, así como el uso de un Soxhlet. Los extractos fueron filtrados y concentrados por un vaporizador al vacío rotatorio. Los ratones utilizados fueron de ambos sexos, con pesos de entre 20 a 30 g. Antes y durante el experimento fueron alimentados con alimento estándar de laboratorio, Mouse Chow de Purina, con acceso libre al agua (Pérez et al., 2014, pp. 1-2).

Los ratones se alojaron en cajas en un ambiente controlado (temperatura  $25 \pm 2$  ° C). Los animales se aclimataron durante un período de tres días en su nuevo entorno antes del inicio del experimento. Las literas en las jaulas se limpiaban tres veces por semana para garantizar la higiene y el máximo confort para los animales. Los experimentos documentados en este estudio se realizaron de acuerdo con los Principios de Cuidado de Animales de Laboratorio (NIH), publicados y revisados en 1985, y con la Normativa Oficial Mexicana (NOM-062-Z00-1999) (Pérez et al., 2014, p. 2).

Fueron utilizados 35 ratones machos para el grupo de control CD1, de 2 meses de edad y con un peso de entre 20 y 25 g. Se aclimataron a temperatura ambiente ( $28 \pm 2$  ° C) con un ciclo regular de luz / oscuridad y acceso gratuito a alimentos y agua durante 1 semana antes de su uso. Después de la aclimatación, los animales fueron segregados aleatoriamente en cinco grupos de siete ratas cada uno. Formularon dietas experimentales ricas en grasas que consisten en un 50% de pellets de comida para ratas normal, 24% de aceite de maíz, 20% de leche en polvo y 6% de azúcar, según lo sugerido por Martinello, Soares y Franco, en 2006, en el estudio “Hypolipemic and antioxidant activities from *Tamarindus indica* L. pulp fruit extract in hypercholesterolemic hamsters” (Pérez et al., 2014, p. 2).

Otro grupo, señalado como control normal (CN), recibió alimento para rata normal. Después del período de inducción, los pesos corporales medios de los grupos tratados con dieta rica en grasas se compararon con el grupo de CN. Los grupos con pesos corporales medios significativamente más altos que los del grupo de CN se consideraron obesos y se usaron en las 10 semanas subsiguientes de experimentación con extractos de *P. canariensis*. Cada extracto en dosis de 400 mg/kg se preparó disolviendo en 1% de Tween 80. Estos suplementos complementaron una alimentación por sonda oral durante 10 semanas, a un volumen de 0.1 mL. Los grupos de control de CN y los de control obesos (CO) recibieron agua destilada como placebo (Pérez et al., 2014, p.2).

La suplementación de *P. canariensis* se realizó luego de 10 semanas de inducción de la obesidad y se puntuó hasta la semana 10. Se usaron dos dosis diferentes de *P. canariensis* en el experimento: 200 y 400 mg / kg. Los extractos se prepararon mediante disección en un 1% de Tween 80. Las suplementaciones se administraron diariamente por vía oral por 10 semanas, con un volumen de 0,1 ml. A los grupos CN y CO se dio agua destilada como placebo (Pérez et al., 2014, p. 2).

El análisis bioquímico de plasma se recogió de muestras de sangre de la vena de la cola de los ratones en tubos de microcentrífuga que contenían heparina ( $10\mu\text{L}$ ,  $1000\text{IU mL}^{-1}$ ). Las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL se midieron con el kit de análisis enzimático (Genzyme Diagnostics), y el colesterol LDL se calculó como diferencia entre el colesterol total y colesterol-HDL. (Pérez et al., 2014, p. 2)

Tabla 14. Efecto de los distintos extractos de *P. canariensis* en los perfiles lipídicos en ratones normales y obesos.

Grupo	CN	CO	CO + AL-H	CO + AL-C	CO + AL-M
Suero plasmático(mg/dL)					
Total de colesterool	70.3±1.3	120±5.4	74.0±3.2	71.4±4.2	72.6±2.5
Colesterol HDL	43±2.0	32.0±1.6	39.7±2.2	40.7±3.2	38.9±0.6
Triglicéridos	82.4±3.1	115.8±5.3	86.2±6.7	84.5±5.8	87.3±2.0
Lípidos hepáticos( $\mu\text{mol/g}$ hígado)					

Colesterol	18.2±4.3	35.6±5.3	26.7±6.1	25.2±7.5	27.0±7.7
Triglicéridos	138. ±3.4	26.9±4.8	17.4±3.3	16.8±5.2	18.0±5.0
Enzimas hepáticas (U/mL)					
ALP	0.52±0.07	0.63±0.04	0.57±0.04	0.54±0.08	0.59±0.01
SGOT	1.79±0.08	2.01±0.05	1.86±0.03	1.84±0.05	10.88±0.02
SGPT	0.58±0.06	0.72±0.02	0.65±0.02	0.64±0.08	0.68±0.06

CN= Control normal; CO= Control obeso; AL-H= extracto de hexano; AL-C= extracto de cloroformo; AL-M= extracto de metanol de *P. canariensis*.

Nota: Pérez et al., 2014, p. 7.

La tabla 14 muestra los niveles de colesterol plasmático y su incremento significativo en los grupos alimentados con dieta alta en grasa (DAG) durante las primeras diez semanas. Después del tratamiento, el colesterol plasmático disminuyó significativamente en el tratamiento al 39% (AL-H), en comparación con el nivel de colesterol en los grupos de control alimentados con dieta alta en grasas. Las ratas alimentadas con DAG que recibieron 10 semanas de tratamiento con extractos de *P. canariensis* (200 mg / kg / día) también mostraron valores significativamente más bajos de triglicéridos en el plasma: 35%, 44% y 32% para hexano, cloroformo y extracto de metanol, respectivamente, en comparación con el vehículo (Pérez et al., 2014, p. 5).

Las dosis moderadas (200 mg / kg por día) de extractos de hexano, cloroformo y metanol de *P. canariensis* aumentaron el nivel de HDL en plasma (24%, 27% y 21% respectivamente). La DAG provocó la elevación del colesterol total y triglicéridos hepáticos. Todos los extractos de *P. canariensis* disminuyeron el nivel de colesterol total hepático en un 25%, 29% y 24% respectivamente. Las dosis moderadas de extractos de *P. canariensis* redujeron los triglicéridos hepáticos en un 35%, 37% y 33%, respectivamente. Por otro lado, no se hallaron diferencias considerables en el perfil de lípidos y en los lípidos hepáticos en todos los grupos. Los niveles de triglicéridos hepáticos en el grupo normal, el grupo de dieta alta en grasas y los grupos de dieta con alto contenido de grasa + *P. canariensis* (AL-H, AL-C, AL-M) fueron respectivamente de  $86.2 \pm 6.7$ ,  $84.5 \pm 5.8$  y  $87.3 \pm 2.0$  mg / g en el hígado. Además, los niveles de triglicéridos plasmáticos se redujeron en el grupo de DAG debido a la disminución de la secreción de triacilglicerol del hígado (Pérez et al., 2014, p. 6).

La inducción de la obesidad a través de medios dietéticos en modelos animales ha sido considerada como la referencia más popular entre los investigadores debido a su alta similitud con la obesidad humana. En general, se sabe que una dieta alta en grasa es uno de los principales factores que causan obesidad y que su consumo prolongado provoca un incremento en grasa abdominal. Este estudio representa el primer informe sobre los efectos de la antiobesidad y disminución lipídica de las semillas de *P.canariensis* en animales obesos. Los hallazgos demostraron que la AL-H es capaz de modular la homeostasis lipídica en el desarrollo de la obesidad inducida por la obesidad inducida de DAG (Pérez et al., 2014, p. 8).

En dicha investigación la alimentación con una dieta hiperlipidémica que contenía un 45% de energía de la grasa durante 10 semanas causó obesidad e hiperlipidemia. Sin embargo, la suplementación de *P. canariensis* evitó la ganancia excesiva de peso en el cuerpo, hígado, riñón, tejido adiposo visceral y tejido adiposo abdominal subcutáneo, al afectar el crecimiento del tejido adiposo a través de la modulación de la DAG por la hipertrofia de adipocitos. Como se muestra en los resultados, AL-H disminuye los niveles de lípidos en suero e hígado, así como los triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y LDL comparándolos con los que solamente se les administró la DAG (Pérez et al., 2014, p. 8).

Los efectos de la actividad de la AL-H sobre la transaminasa (es decir, ALP, SGPT y SGOT) también se estudiaron en ratones hiperlipémicos. Las transaminasas son enzimas importantes para el estudio de la toxicidad hepática. La ALP se encuentra predominantemente en el hígado y en menor cantidad en riñones, corazón y músculo esquelético. Es el indicador más específico de inflamación hepática, aun mejor que SGPT y SGOT. Los resultados indican que únicamente el tratamiento con AL-H de ratones hiperlipémicos redujo la actividad de estas enzimas, lo que sugiere que este extracto limita de manera efectiva el efecto tóxico (Pérez et al., 2014, p. 11).

Estos resultados sugieren que *P. canariensis* previene el estrés oxidativo, actúa como un supresor de los daños en las células hepáticas e inhibe la progresión de la disfunción hepática inducida por la hiperglicemia crónica. AL-H asimismo ejerce un efecto antioxidante sobre las

enzimas antioxidantes en el tejido pancreático. Se demostró que con el consumo diario de *P. canariensis* tendió a suprimir el peso corporal en ratones obesos con hipertrigliceridemia. A pesar de que el efecto de *P. canariensis* es significativo, no deja de ser interesante que el *P. canariensis* haya suprimido el peso corporal sin afectar el consumo de alimentos. El *P. canariensis* presenta efecto hipolipemiante en ratones con obesidad inducida, así como en su capacidad para reducir el peso (Pérez et al., 2014, p. 11).

Se realizó un estudio en el Bioterio de la Universidad Nacional de San Agustín, Perú, donde trabajaron con 16 ratas machos, *Rattus norvegicus*, que estaban sanos al momento del examen físico. La distribución de los grupos experimentales y de control fue aleatoria. Los animales provenían de la misma camada: adultos de 6 meses de edad y peso aproximado de 250 a 350 gramos. Los 16 ejemplares se dividieron en 4 grupos de 4 ratas cada uno y se mantuvieron en jaulas independientes, con condiciones ambientales adecuadas (15-22 °C). La ingesta de agua fue *ad libitum* y la alimentación fue suministrada con alimento “Tomasino” (Pezo, 2011, p. 840).

Se les preparó una dieta hipercolesterolémica con sesos de vaca, grasa de pollo, harina de trigo, manteca de cerdo y huevos de gallina, y la recibieron diariamente durante 40 días con agua *ad libitum*. También se les administró por vía orogástrica 0,5 mL de grasa de pollo para asegurar la hipercolesterolémica. Al final de la inducción los animales fueron divididos en cuatro grupos. Las muestras se obtuvieron de la punta de la cola de la rata, la cual se desinfectó previamente con alcohol y se le realizó un corte con una tijera estéril. La sangre se recolectó con capilares heparinizados y no heparinizados (Pezo, 2011, pp. 840-841).

Se elaboraron 40 raciones para la bebida de alpiste sin cocción y otras 40 raciones con cocción de 10 minutos. Se determinaron la temperatura y el tiempo ideal para realizar el proceso de pasterización. También se llevó a cabo conteo microbiológico y de la estabilidad físicoquímica en el momento de almacenamiento, que fue de 60 días con refrigeración a 4 °C y también a medio ambiente (Pezo, 2011, p. 841).

Tabla 15. Comparación del efecto de la bebida de alpiste en el colesterol en sangre de *Rattus norvegicus* del día 0 al día 40.

Grupo	Tratamiento	Promedio de colesterol a los 0 días (mg/dL)	Promedio de colesterol a los 20 días (mg/dL)	Promedio de colesterol a los 40 días (mg/dL)
Control	Gemfibrozilo	94.750	97.875	90.750
Blanco	Agua destilada	93.250	99.800	105.250
Experimental I	Alpiste SC	86.475	89.050	102.750
Experimental II	Alpiste C10	90.800	83.800	78.750

SC: sin cocción; C10: cocción 10 minutos.

Nota: Pezo, 2011, pp.844-845

El colesterol basal (día 0) en los distintos grupos fue similar y en todos los casos sobrepasó los 76 mg/dL, lo cual indicó que mostraban hipercolesterolemia. A los 20 días de haber aplicado los tratamientos se observaron diferencias, pues con el C10 las concentraciones de colesterol empezaron a disminuir. A los 40 días de tratamiento la bebida de alpiste C10 tuvo un mayor efecto, probablemente porque haber aumentado los días de exposición, lo que hizo que el efecto fuera más intenso, hasta alcanzar disminuciones de entre 90.80 mg/dL y 78.75 mg/dL. El grupo control también disminuyó ligeramente de 94.75 mg/dL a 90.75 mg/dL. Los demás tratamientos no impidieron el aumento en los niveles de colesterol (Pezo, 2011, pp. 844-745).

Es posible que la bebida de alpiste SC no tuviera efecto hipocolesterolémico porque los compuestos activos no son efectivos al administrarse en forma cruda, a diferencia de lo ocurrido con la C10. Asimismo el grupo blanco incrementó sus niveles de colesterol a los 40 días, de lo que es justo deducir que sucedió porque no recibió ningún tratamiento (Pezo, 2011, p. 845).

Tabla 16. Comparación del efecto del alpiste en los triglicéridos en sangre de *Rattus norvegicus* del día 0 al día 40.

Grupo	Tratamiento	Promedio de triglicéridos a los 0 días (mg/dL)	Promedio de triglicéridos a los 20 días (mg/dL)	Promedio de triglicéridos a los 40 días (mg/dL)
Control	Gemfibrozilo	104.550	92.275	85.500

Blanco	Agua destilada	103.600	109.200	117.750
Experimental I	Alpiste SC	86.100	92.950	109.750
Experimental II	Alpiste C10	105.075	86.275	78.750

SC: sin cocción; C10: cocción 10 minutos.

Nota: Pezo, 2011, pp.846-847

Los triglicéridos basales (0 días) no presentaron diferencias estadísticas significativas ( $P>0.05$ ). Es correcto asegurar que todos los grupos, después de consumir por 40 días una dieta hipercolesterolémica, alcanzaron un contenido similar de triglicéridos en la sangre. El haber obtenido triglicéridos altos en la sangre en cada una de las ratas nos indica que estaban uniformes al inicio del estudio (Pezo, 2011, p. 846).

A los 20 días de haber iniciado el tratamiento se presentaron diferencias significativas ( $P<0.05$ ). Según la prueba de Tukey fue posible observar que las concentraciones mínimas de triglicéridos fueron obtenidas en la sangre de las ratas alimentadas con alpiste C10, ya que disminuyeron de 105.075 a 86.275 mg/dL. El control disminuye ligeramente de 104.550 a 92.275 mg/dL. No obstante, con la bebida de alpiste SC se aumentó de 86.100 a 92.950 mg/dL al igual que el blanco de 103.6 a 109.2 mg/dL. Hasta el día 40 de tratamiento las concentraciones mínimas se obtuvieron con la bebida C10, pues el efecto disminuyó de 105.75 a 78.75 mg/dL. (Pezo, 2011, pp. 846-847).

Tabla 17. Comparación del efecto del alpiste en el HLD/C en sangre de *Rattus norvegicus* del día 0 al día 40.

Grupo	Tratamiento	Promedio de HDL-C a los 0 días (mg/dL)	Promedio de HDL-C a los 20 días (mg/dL)	Promedio de HDL-C a los 40 días (mg/dL)
Control	Gemfibrozilo	47.900	50.725	50.750
Blanco	Agua destilada	46.500	44.550	44.250
Experimental I	Alpiste SC	48.750	55.350	54.000
Experimental II	Alpiste C10	44.425	51.875	54.750

SC: sin cocción; C10: cocción 10 minutos.

Nota: Pezo, 2011, pp.847-848

El HDL-C basal en los grupos al inicio no presentó diferencias estadísticas significativas ( $P>0.05$ ). En cambio el HDL-C sanguíneo a los 20 días de utilizar el tratamiento presentó diferencias estadísticas considerables ( $P<0.05$ ). La prueba de Tukey mostró que las concentraciones máximas de HDL fueron obtenidas con el grupo experimental I y II. (Pezo, 2011, p. 847).

Un estudio realizado en México en 2015, Madrigales y Pérez mencionan que las inflamaciones crónicas aumentan el riesgo de numerosas patologías como enfermedades cardiovasculares e intestinales, cáncer, diabetes, artritis reumatoide y trastornos neurodegenerativos; de manera que limitar la frecuencia y el alcance de la inflamación representa una estrategia eficaz para la prevención y el tratamiento de algunas enfermedades (Madrigales y Pérez, 2015, p. 1).

La semilla de alpiste, *Phalaris canariensis* L., es utilizada en la medicina popular en forma de té como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión, la diabetes mellitus, contra la hipercolesterolemia y como antiinflamatorio. Dado que esta finalidad antiinflamatoria es de lo más común, el objetivo del estudio era establecer el porqué de la actividad antiinflamatoria atribuida a esta planta (Madrigales y Pérez, 2015, p. 1).

Las semillas de *P. canariensis* fueron recolectadas durante marzo de 2014 en el estado de Morelos, México. Para la preparación de los extractos se secaron y pulverizaron un total de 1000 g de semillas en un molinillo mecánico. El material molido se extrajo con 5 L de hexano, cloroformo y metanol consecutivamente, mediante un extractor Soxhlet durante 8 horas. Los extractos se filtraron y se concentraron mediante un evaporador rotatorio al vacío y se mantuvieron en un desecador de vacío para la eliminación completa del disolvente (Madrigales y Pérez, 2015, pp. 1-2).

Se utilizaron ratas Wistar macho, con pesos de entre 150 y 200 g, que se aclimataron durante una semana (12 h de luz y 12 h de ciclo de oscuridad) a temperatura ambiente de  $22 \pm 1$  ° C. La dieta de alimento para rata y el agua se proporcionaron a voluntad. Este estudio midió la actividad

antiinflamatoria del extracto con agentes logísticos, es decir, histamina, 5-HT, que actúa como mediador de la inflamación. Se indujo inflamación aguda mediante la inyección subcutánea de 0,05 ml. de solución de histamina (1%) en las patas traseras derechas de las ratas (Madrigales y Pérez, 2015, p. 2).

Los extractos de hexano, cloroformo y metanol de la semilla de *Phalaris canariensis* se evaluaron para determinar la actividad antiinflamatoria en modelos animales experimentales. El extracto de cloroformo mostró una actividad antiinflamatoria significativa ( $p < 0,05$ ) en todos los ensayos, mientras que los extractos de hexano y metanol no mostraron actividad antiinflamatoria (Madrigales y Pérez, 2015, p. 2).

El extracto de cloroformo mostró una inhibición máxima de 57.23% en la dosis de 200 mg/kg, después de 4 h de tratamiento farmacológico en edema de pata inducida con carragenina; mientras que el fármaco estándar indometacina y diclofenaco sódico mostró 59.57% y 62.85% de inhibición respectivamente. En el modelo crónico (granuloma inducido por pellets de algodón), el extracto de cloroformo a dosis de 200 mg/kg y el fármaco estándar (indometacina) mostraron una disminución de la formación de tejido granuloma de 55.3% y 57% respectivamente (Madrigales y Pérez, 2015, p. 3).

Las plantas contienen mezclas de compuestos de polaridad diferente, por lo que se requiere para la extracción el uso de disolventes de polaridad baja, media y alta, como hexano, cloroformo y metanol. Cada uno de ellos extrae compuestos con diferentes estructuras químicas, lo cual explica que solamente el extracto de cloroformo presentara actividad antiinflamatoria (Madrigales y Pérez, 2015, p. 4).

La inflamación crónica es una reacción que surge cuando la respuesta aguda es insuficiente para eliminar los agentes proinflamatorios. Incluye una proliferación de fibroblastos y la infiltración de neutrófilos y exudación y se produce mediante el desarrollo de células proliferativas. Estas células pueden estar diseminadas o en forma de granuloma. El extracto con cloroformo mostró una actividad antiinflamatoria significativa en el granuloma, es decir, resultó eficaz en

afecciones inflamatorias crónicas, lo que reflejó su eficacia para inhibir el aumento del número de fibroblastos y la síntesis de colágeno y mucopolisacáridos durante la formación de tejido de granuloma (Madrigales y Pérez, 2015, p. 4).

Se observó una actividad antiinflamatoria relacionada con la dosis del extracto con cloroformo en la prueba de edema en respuesta local, por lo que la aplicación tópica evitó el metabolismo y la excreción de los fármacos. En este edema, los mediadores más importantes involucrados fueron la biosíntesis de prostaglandinas y de leucotrienos, la histamina, la activación de la fosfolipasa A2 y la serotonina; pero la vía de la lipoxigenasa no cumplió un papel relevante (Madrigales y Pérez, 2015, p. 4).

## **Categoría 2. Seguridad de *Phalaris canariensis* en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.**

Un estudio sobre los efectos del *Phalaris canariensis* fue conducido en el Centro de Desarrollo de Experimentos Modelos de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil. Los investigadores utilizaron ratas macho cuyo peso rondaba entre 250 y 260 gramos, mantenidas a temperatura y humedad controladas. Las alimentaron con alimento para rata estándar y agua *ad libitum*. Usaron el alpiste como agente antihipertensivo, a fin de reducir los niveles de colesterol y controlar la diabetes. El experimento demostró que los tratamientos agudos y crónicos de ratas espontáneamente hipertensas (SHR), con el extracto acuoso de *Phalaris canariensis* (AEPc), redujeron la presión arterial de manera dependiente de la dosis sin toxicidad renal (Santos et al., 2016, p.1925-1926).

Otro dato que quedó confirmado es que la activación de las enzimasIDO produce efectos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores, es por lo cual estas acciones inducidas por IDO ejercen efectos muy benéficos en los riñones de los individuos hipertensos. La expresión de IDO2, la principal isoforma responsable del metabolismo del triptófano en el riñón, se elevó en ratas hipertensas espontáneas, tratadas con EAPc, al mismo tiempo que con una disminución en la expresión de la citocina proinflamatoria IL-1A, junto con niveles aumentados de antiinflamatorio citocina IL-10. Este resultado indica que el incremento en la disponibilidad de triptófano fue

suficiente para inducir la síntesis de IDO2, que a su vez resultó en un desequilibrio hacia el estado antiinflamatorio en el riñón (Santos et al., 2016, p. 1933).

La ausencia de cambios en la expresión renal de las enzimas de óxido nítrico sintasa, eNOS e iNOS sugiere que los efectos renoprotectores de la EAPc, asociados al entrenamiento físico bajo hipertensión crónica, están mediados por factores que reducen la inflamación y mejoran la función endotelial, gracias a mecanismos que involucran IDO2 e IL -10. Sin embargo, será necesario aún estudiar el efecto crónico de la inhibición farmacológica del óxido nítrico y de la IDO2 para confirmar esta hipótesis (Santos et al., 2016, p. 1933).

Santos et al. (2011) analizaron en Sao Paulo, Brasil, si suministrar el extracto acuoso de *Phalaris canariensis* (AEPc), durante la etapa de prehipertensión, en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y jóvenes, sería capaz de prevenir, minimizar o retrasar el inicio de la hipertensión. Utilizaron ratas Wistar macho adultas de 3 meses de edad, ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y SHR normotensivas jóvenes (SHRY, de 3 semanas de edad), que se adquirieron en el Centro para el Desarrollo de Modelos Experimentales de Medicina y Biología (Universidad Federal de São Paulo). Los animales se alojaron en un ambiente de temperatura controlada y se agruparon en jaulas colectivas (n=5), con un ciclo de luz-oscuridad (12 h de luz: 12 h de oscuridad). Recibieron comida estándar para ratas (Nuvital) y agua *ad libitum* (Santos et al., 2011, p. 202).

Las semillas de *Phalaris canariensis* fueron compradas de Beppler Imp. & Exp. Ltda (São Paulo, Brasil). El extracto acuoso al 10% se preparó utilizando 100 g de semillas trituradas y 1 L de agua destilada. La mezcla se mantuvo a 70 ° C durante 30 minutos, con agitación periódica cada 10 minutos. Después de la filtración a través de un filtro de tela, la infusión se concentró a una quinta parte de su volumen inicial, en un evaporador rotatorio de vacío a 50 ° C. El extracto acuoso se liofilizó y fue almacenado en botellas de plástico (Santos et al., 2011, p. 202).

El tratamiento fue crónico, ya que los animales fueron asignados a 3 grupos diferentes y se los trató durante 60 días de la siguiente forma: grupo de control de ratas Wistar (W), SHR adulto (SHR) y SHR joven (SHRY) recibieron 1 ml/día de agua por sonda durante 60 días. Los grupos

experimentales recibieron AEPc (400 mg/kg/día, VO) durante 30 días (W-Pc; SHR-Pc; SHRY-Pc), por último los animales se subdividieron en un grupo tratado con AEPc durante 30 días adicionales. El grupo de interrupción del tratamiento recibió agua destilada en lugar de AEPc durante otros 30 días (W-Pc + H<sub>2</sub>O; SHR-Pc + H<sub>2</sub>O; SHRY-Pc + H<sub>2</sub>O) (Santos et al., 2011, p. 203).

Las ratas se colocaron en jaulas metabólicas durante 24 h, para la recolección de orina antes (día 0) y después de 30 y 60 días de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de sodio y potasio se analizaron con un analizador de electrolitos Roche, la creatinina con un kit comercial Labtest Diagnostics, y las proteínas con Sensiprot de Labtest Diagnostics; se determinaron antes y después de los 30 o 60 días de tratamiento con AEPc. (Santos et al., 2011, p. 205).

Los resultados obtenidos en este estudio demostraron que la administración crónica de AEPc no tenía efectos tóxicos renales o sistémicos aparentes, ni interfirió con el crecimiento de los animales o la ingesta de alimentos y agua. No se observaron efectos tóxicos detectables de la AEPc y, por lo tanto, puede ser de interés farmacológico como adyuvante y/o una ruta alternativa para reducir la PA. La investigación a su vez confirmó que el *Phalaris canariensis* es una fuente importante de triptófano y que el metabolismo del triptófano en quinurenina, por vía de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), contribuye a la relajación de los vasos y reduce la presión arterial en SHR (Santos et al., 2011, p. 202-.206).

Un estudio realizado en México, en el que se indujo obesidad en ratas por medio de la dieta, midió los efectos de la actividad de la AL-H sobre la transaminasa ALP, SGPT y SGOT. Las transaminasas son enzimas cruciales para el estudio de la toxicidad hepática. La ALP se encuentra predominante en el hígado y es el indicador más específico de inflamación hepática, mucho mejor que SGPT y SGOT. Los resultados indicaron que solo el tratamiento con AL-H de ratones hiperlipémicos redujo la actividad de estas enzimas, lo que sugiere que este extracto reduce de manera efectiva el efecto tóxico (Pérez et al., 2014, p. 11).

### **Categoría 3. Eficacia de Lovastatina en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.**

Machado, Murillo y Machado (2013) realizaron un estudio en Colombia acerca de la eficacia en el tratamiento de distintos hipolipemiantes. La calidad de los registros de los pacientes fue revisada por dos médicos. Cualquier registro incompleto fue reemplazado por el registro completo de otro paciente aleatorizado de la misma ciudad, sexo y grupo etario. La labor de recolección de datos estuvo designada para obtener las siguientes variables de estudio de los registros médicos:

1. Características sociodemográficas: edad; sexo; nivel educativo, ciudad de residencia.
2. Características antropométricas: peso, tamaño, índice de masa corporal y perímetro abdominal.
3. Comorbilidad / factores de riesgo: hipertensión arterial, fumado, lipoproteínas de baja densidad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura o accidente cerebrovascular (la diabetes se considera un riesgo equivalente a la enfermedad coronaria).
4. Medicamento hipolipemiante: uso y prescripción, incluidas las dosis diarias definidas (DDD): estatinas, fibratos, colestiramina y ezetimiba.
5. Medicamentos para la comorbilidad: medicamentos antihipertensivos, como diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) y bloqueadores de los canales de calcio, terapias antiplaquetarias, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, clopidogrel y cilostazol, fármacos antidiabéticos, como biguanida, insulina y tiazolidindionas y antiinflamatorios no esteroideos.
6. Monitoreo: medición de la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica durante la consulta médica más reciente, asesoramiento sobre cambios en el estilo de vida y modificaciones de la terapia o el tratamiento, así como adherencia a este último. (p. 384)

Las características de la población analizada muestran a 600 pacientes con dislipidemia de 10 ciudades de Colombia, con un predominio de mujeres de más de 60 años con sobrepeso u obesidad, un bajo nivel educativo y que, en promedio, estuvieron en tratamiento durante 20.5 meses

(rango: 2.9–35.9 meses). Se examinó el uso de fármacos hipolipemiantes y el número de pacientes que recibieron monoterapia fue el siguiente: lovastatina (504 pacientes), gemfibrozil (75), atorvastatina (11), simvastatina/ezetimiba (2) y colestiramina (2). Solamente el 2.0% de los pacientes mostró una relación entre las estatinas y el fibrato o la unión de resina (Machado, Murillo y Machado, 2013, p. 385).

Los pacientes recibían tratamiento con lovastatina (84,1%) o gemfibrozilo (12,3%) (ambos a dosis inferiores a las recomendadas) o atorvastatina (1,8%). La efectividad general de la terapia mostró que el porcentaje de reducción en los niveles de LDL-C, alcanzado con la dosis inicial de estatinas, se correlacionó fuertemente con la proporción de pacientes que aun mantenían sus objetivos a las 54 semanas. Es por esto que se recomienda que la terapia comience con una dosis que alcance el objetivo y, de ser insuficiente, aumentarse significativamente hasta lograrlo (Machado, Murillo y Machado, 2013, p. 388).

Se encontró una diferencia entre los niveles de LDL-C inicial y final, a pesar de los porcentajes de reducción. Para la lovastatina fue de 4.9% (en otros estudios fue de 21.1% a 31.3%). No obstante, con dosis altas de este fármaco se observa una reducción del 6,0%. Las razones de esta discrepancia pueden incluir el uso de una dosis más baja que la recomendada, problemas con el cumplimiento del tratamiento y la falta de objetivos de gestión médica (Machado, Murillo y Machado, 2013, p. 388).

En otra investigación realizada en Bogotá, Colombia, se seleccionó a 84 pacientes diagnosticados con dislipidemia del servicio de consulta externa del Hospital de Tunjuelito. La muestra incluyó a hombres y mujeres entre los 40 y 70 años de edad. Fueron distribuidos al azar en 3 grupos y se los sometió a una dieta estricta. Se indicó a cada paciente que pasara por exámenes de control de su perfil lipídico, a fin de tomar en cuenta algún tipo de alteración en el suministro de esta terapia. Dichas pruebas se llevaron a cabo antes de iniciar el tratamiento y la muestra fue recogida en el hospital de Tunjuelito, en su sede de medicina interna. Los grupos fueron distribuidos en: el primer grupo recibió avena, el segundo grupo lovastatina y el último avena y lovastatina (Romero y Sánchez, 2009, pp. 53-73).

El estudio demostró que la lovastatina ejerce un bajo efecto sobre la disminución, a nivel plasmático, del colesterol y los triglicéridos en comparación con otras estatinas. Estos resultados fueron comparados con el estudio: “Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants”, el cual manejó una muestra de 34 pacientes: 20 hombres y 14 mujeres. Fueron sometidos a exámenes físicos que registraron la siguiente información: peso, perímetro abdominal y presión arterial de manera rutinaria, exámenes de laboratorio que midieron colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos de manera secuencial (Romero y Sánchez, 2009, p. 92).

Como conclusión, los resultados de ambos estudios evidencian que el tratamiento en conjunto con una dieta rica en fibra actúa como coadyuvante con las estatinas. Estos componentes de la dieta tienen una actividad fisiológica que ha llamado la atención a nivel mundial, por lo que han recibido el nombre de “alimentos funcionales para el organismo” (Romero y Sánchez, 2009, p. 93).

Los autores sugieren, mas no confirman, que los pacientes se beneficiaron de la ingesta de avena, a nivel del sistema endotelial secundario, pues redujo las dislipidemias y el sobrepeso. Concluyeron a su vez que una dieta rica en fibra, con ayuda de alimentos bajos en colesterol, puede constituirse en una medida terapéutica y usarse como primera medida en la consulta para reducir los niveles de colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos, en pacientes que aún no han desarrollado enfermedades cardiovasculares, metabólicas o en personas que presenten factores de riesgo para estas. Puede ser incluso una primera opción antes del uso de medicamentos (Romero y Sánchez, 2009, p. 94).

Una encuesta realizada en México incluyó a 676 pacientes con hipercolesterolemia. Participaron pacientes de sexo masculino y femenino residentes de México, mayores de 18 años, con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta; y fueron tratados con alguna de las siguientes estatinas: atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina, durante al menos cuatro semanas. Todos los pacientes fueron tratados con una estatina durante al menos 4 semanas. A continuación aparecen las estatinas prescritas con su respectivo porcentaje: pravastatina (31.3%), simvastatina (22.1%), atorvastatina (20.7%), rosuvastatina (18.5%), fluvastatina (6.2%) y lovastatina (1.2%). El tratamiento con estatinas no

logró reducir los niveles de colesterol LDL recomendados por el NCEP ATP III en un porcentaje importante de pacientes; de igual manera, hubo diferencias en la tasa de éxito entre las diferentes estatinas prescritas (González, Pavía, Redding et al, 2009, p. 20).

Solo el 20.4% de los pacientes que participaron en el estudio alcanzó el nivel meta de acuerdo al NCEP ATP III. Inclusive se registró falla del tratamiento en el 79.6% de la población. Estos resultados demostraron la existencia de factores que disminuyen la eficacia de las estatinas. Los autores asimismo mencionan que el costo del tratamiento con estatinas es un factor que reduce la adherencia al tratamiento y, como consecuencia, su eficacia. Es probable que una adherencia deficiente, debido al costo del medicamento, haya sido un factor determinante para que una buena cantidad de los pacientes involucrados en el estudio no alcanzara el nivel meta recomendado por el NCEP ATP III (González, Pavía, Redding et al, 2009, p. 20).

El objetivo del estudio era realizar una encuesta que recogiera información sobre la tasa de éxito con el tratamiento con estatinas en México, es decir, determinar el porcentaje de pacientes que alcanzan los niveles meta recomendados por el NCEP ATP III. Los autores observaron diferencias en el comportamiento de las estatinas individuales a fin de lograr la meta terapéutica. Las conclusiones alcanzadas pueden asimismo ser engañosas, ya que existen otros factores, además de la estatina administrada, que estuvieron involucrados en las variaciones observadas. Entre estos factores las diferencias en la biodisponibilidad, la fijación a las proteínas plasmáticas, la depuración renal y metabólica, la vida media de eliminación, y la potencia y capacidad de modificar los diversos componentes lipídicos en el plasma (González, Pavía, Redding et al, 2009, p. 21).

Los resultados probaron que, aunque las estatinas son agentes efectivos para reducir los niveles de colesterol LDL, un porcentaje importante de pacientes tratados con ellas no logró alcanzar la meta terapéutica recomendada por el NCEP ATP III. Sus datos demuestran que el tratamiento de pacientes dislipidémicos debe mejorar y que es necesario un nuevo abordaje para reducir el colesterol LDL y prevenir el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares (González, Pavía, Redding et al, 2009, p. 21).

En Colombia se condujo un estudio observacional descriptivo y retrospectivo entre 2011 y 2013. La población de estudio eran pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de dislipidemia,

en una Instituciones Prestadoras de Salud (IPS), y adscritos al programa de riesgo cardiovascular (RCV). La investigación incluyó a un total de 183 pacientes, de los cuales un 58,3% eran mujeres, la edad promedio era de 56,8 años, un 88,8% tenía antecedentes de hipertensión arterial y el 25,7% registraban antecedentes de diabetes mellitus (Zuluaga, Arcila, Bedoya et al., 2014, p. 3).

El 100% de los pacientes presentaba la medición del perfil lipídico antes del inicio de las estatinas. Las guías de la ATP III recomiendan realizar seguimientos cada 3 a 6 meses en pacientes con tratamiento farmacológico. En 2011 y 2012 los pacientes tratados con lovastatina de 20 mg presentaron una reducción significativa de los niveles séricos de colesterol LDL post-tratamiento, lo que reduce el riesgo cardiovascular de moderado a leve. El HDL pre y pos tratamiento no mostró ninguna modificación ni clínica ni estadísticamente significativa, a causa del tratamiento con estatinas (Zuluaga, Arcila, Bedoya et al., 2014, p. 3.)

Tabla 18. Niveles séricos de colesterol LDL pre y pos tratamiento con lovastatina.

Lovastatina		Media de colesterol LDL pre-tratamiento (mg/dL)	Media de colesterol LDL post-tratamiento (mg/dL)
20 mg	2011	143	126
	2012	139	121
40 mg	2011	143	139
	2012	150	123

Nota: Zuluaga, Arcila, Bedoya et al., 2014, p. 4.

En otro estudio el principal objetivo fue analizar los efectos de un programa de caminatas sobre la cognición y la concentración de lípidos en mujeres mayores de 60 años, que estaban en tratamiento con lovastatina. Las participantes fueron distribuidas en dos grupos: un grupo de ejercicio (n=45) sometido a entrenamiento aeróbico y un grupo inactivo o sedentario (n=22). El estado cognitivo fue evaluado mediante la versión en español del Mini Mental Test. Los niveles de lipoproteínas se midieron usando un examen de perfil lipídico. La aptitud cardiorrespiratoria fue valorada con el test de marcha de 6 minutos (Molina, Arreguin, Rodríguez et al., 2018, pp. 8-9).

Las diferencias entre ambos grupos en los porcentajes de cambio fueron estadísticamente significativo para esta variable ( $p < 0,001$ ). Por lo tanto, el grupo que siguió un programa de entrenamiento con un tratamiento con Lovastatina obtuvo un efecto beneficioso sobre el deterioro cognitivo leve. Esto demuestra el papel de la actividad física en la mejora de la cognición en adultos mayores. También evidenció una mejora significativa ( $p < 0,05$ ) de la aptitud cardiorrespiratoria y en las concentraciones de HDL-colesterol.

Asimismo, el tratamiento con lovastatina, combinado con un nivel mejorado de aptitud cardiorrespiratoria, parece causar un efecto protector sobre la cognición en personas mayores. Esto posee profundas repercusiones, ya que la aptitud cardiorrespiratoria está fuertemente relacionada con las funciones cognitivas globales, como la atención, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento de la información y la resolución de problemas. Igualmente el tratamiento con estatinas podría tener efectos beneficiosos en los niveles de lípidos en la sangre y, por lo que la actividad física se asociaría con mejoras neurológicas (p. 14).

Asimismo, aquellos sujetos con la mejor aptitud cardiorrespiratoria mostraron mayores niveles de HDL-C. Los resultados obtenidos por este estudio apoyan los efectos beneficiosos de la caminata de intensidad moderada, sobre todo cuando es realizada regularmente. Si se combina con la ingesta de 20 mg. de lovastatina, da como resultado un mejor pronóstico del rendimiento cognitivo que se asocia con el aumento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad en la muestra estudiada (p. 16).

Además, estos hallazgos revelan que las mujeres mayores con hábitos sedentarios, incluso recibiendo lovastatina, son más vulnerables al daño aterogénico, a causa de las bajas concentraciones de HDL-C y a las pequeñas disminuciones de LDL-C. Se ha observado una correlación positiva entre las mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria y los niveles de HDL-C en la población estudiada. Por lo tanto, un programa de entrenamiento progresivo y supervisado para mujeres adultas mayores, tratadas con lovastatina, podría inducir una mejora de la actividad cerebral relacionada con HDL-Colesterol, lo cual retrasaría su deterioro cognitivo (Molina, Arreguin, Rodríguez et al., 2018, p. 16-17).

#### **Categoría 4. Seguridad de lovastatina en pacientes mayores de 18 años que padecen de dislipidemias.**

Se realizó un estudio en España de tipo observacional, transversal, poblacional, en consultas de atención primaria y hospitalaria. Se seleccionó a 1681 médicos distribuidos por toda España, para que estuvieran representadas todas las especialidades que prescriben habitualmente estatinas. Se les solicitó incluir en el registro a los 5 primeros pacientes mayores de 18 años, en tratamiento con estatinas, que acudieran a consulta (Mostaza, Lahoz, Morales et al., 2013, p. 2).

Fueron recogidos datos de 7880 pacientes tratados con estatinas. El 59% (es decir, 4637) recibía estatinas metabolizadas por el CYP3A4, simvastatina, lovastatina o atorvastatina. Del total de los participantes, 1020 personas (un 12,9% del total de la muestra evaluada) recibían la estatina metabolizada por el CYP3A4 junto con otro fármaco metabolizado por la misma vía, por lo que presentaban un riesgo de interacción. Algunos ejemplos de estos fármacos serían los siguientes: antagonistas de calcio (54%), alprazolam (6,6%), ranitidina (5,4%), budesonida o fluticasona (4,5%), amiodarona (3,1%) o eplerenona (3%) (Mostaza, Lahoz, Morales et al., 2013, p.4).

Menciona que las interacciones farmacológicas son frecuentes en la consulta médica, constituyen casi el 25% de las reacciones adversas a los medicamentos y son responsables de algunas consultas hospitalarias. Indican que las estatinas son fármacos seguros pero tienen un elevado potencial de interacción por la vía metabólica. Ya que la utilización de estatinas metabolizadas por CYP3A4 como la lovastatina junto con fármacos inhibidores de ese citocromo, porque produce elevaciones importantes de la concentración plasmática de las estatinas, y como resultado un aumento en el riesgo de toxicidad. (Mostaza, Lahoz, Morales et al., 2013, p. 5).

Este estudio demuestra que un 21,5% de los pacientes que son tratados con estatinas recibe un fármaco metabolizado por el CYP3A4. Como más de la mitad de esos pacientes recibía una estatina metabolizada por la vía CYP3A4, un 12,9% de los participantes tenían una asociación de fármacos con riesgo de presenciar interacciones. Estos pacientes con riesgo de interacción tenían más de 18 años, tenían mayor comorbilidad y se encontraban polimedicados. (Mostaza, Lahoz, Morales et al., 2013, p.5)

El estudio permitió detectar asociaciones de riesgo, mas no interacciones reales. Las interacciones relevantes son pocas a diferencia de las potenciales. Concluyeron que hasta un 13% de los pacientes tratados con estatinas puede presentar un riesgo potencial de interacción, siendo a su vez los que tienen mayor comorbilidad y los polimedicados. Aunque los médicos indicaron sentir cierta preocupación por las interacciones, ninguno reduce el riesgo potencial. Otra de las recomendaciones es que los médicos consideren el tipo de estatina a utilizar en relación con el potencial de interacción; en especial si se utilizan las de alta potencia, en pacientes con distintas comorbilidades y entre los polimedicados (Mostaza, Lahoz, Morales et al., 2013, p. 5).

Analizaron el caso de una paciente, Teresa (su nombre es falso para no comprometer la privacidad de la paciente), de 52 años de edad y soltera. Estudió hasta segundo de primaria y, aunque se desempeña como aseadora doméstica en Barranquilla, al momento de la investigación se encontraba desempleada. Su único antecedente patológico es la hipertensión arterial, diagnosticada un año antes y mal controlada con metoprolol (en dosis de 50 mg/día), por su pobre adherencia al tratamiento. (Caamaño, González, Guerrero et al., 2012, p. 674).

Hace seis años uno de sus hermanos, con el que tenía más confianza, se suicidó. Su padre alcohólico lo hizo también. En ninguno de los casos requirió tratamiento médico. No tiene antecedentes previos de enfermedad mental. Teresa consultó por un cuadro clínico de una semana de delirios persecutorios; durante la entrevista comentó: “Todos en el barrio comentan de mí y están pendientes de lo que hago”. Igualmente sufrió alucinaciones visuales y auditivas complejas mal estructuradas, presentó inquietud motora y comportamiento desorganizado, e insomnio global por más de un mes. Además, estos síntomas estuvieron acompañados de mialgias generalizadas, dificultad para mantenerse en pie, marcha magnética, fatiga y debilidad muscular. Los familiares comentaron que presentaba una anorexia cada vez más marcada. Ingresó al servicio con tensión arterial elevada (195/116 mmHg). Durante el examen mental se mostró alerta, distante, poco colaboradora, y con actitud alucinatoria. Los estudios complementarios iniciales mostraron leucocitosis y neutrofilia, asociada con hipernatremia e hipocalcemia. Se le prescribió tratamiento antihipertensivo, al que tuvo buena respuesta (amlodipino 10 mg/día, losartán 200 mg/día). Ante la sospecha de neuroinfección se administró tratamiento de antibioticoterapia empírica con ceftriaxona (a dosis de 2 mg endovenosos cada 12 horas) (Caamaño, González, Guerrero et al., 2012, pp. 674-675).

Se descartó el uso de anfetaminas, cocaína, alcohol y la exposición a otras toxinas tras mostrar niveles negativos en la sangre. Dado que la aparición de la sintomatología psiquiátrica coincidía con el inicio de la ingesta de lovastatina y la recuperación del estado mental del paciente sobrevino tras el cese del tratamiento, se estableció la alta probabilidad de ocurrencia de un efecto adverso psiquiátrico a este medicamento. Para su justificarlo, se utilizó la escala de probabilidad de Naranjo que, para este caso, establece que una puntuación de seis puntos se interpreta como probable. Los investigadores mencionan que reportes recientes hacen referencia a una relación directa entre el consumo de estatinas y la aparición de trastornos psiquiátricos. Hacen alusión a que en Italia (Tuccori y colaboradores en 2008) se realizó un amplio estudio de casos y controles, el cual estableció que el insomnio es el síntoma psiquiátrico más frecuente entre pacientes que utilizan estatinas. Asimismo fueron descritas alteraciones de la memoria, depresión, tendencias suicidas, agresión y conducta antisocial (Caamaño, González, Guerrero et al., 2012, pp. 675-676).

Mencionan que la capacidad lipofílica de ciertas estatinas les permiten atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que reducen la concentración de colesterol cerebral y alteran la integridad de las membranas celulares. Los trabajos de Vevea et al, en 2005, “Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission” y de Engelberg, en 1992, “Low serum cholesterol and suicide”, revelaron una disminución de la expresión de receptores presinápticos de serotonina, a un mes del inicio de su terapia con estatinas. Dado que se reduce la recaptación de serotonina, ocurren alteraciones del estado de ánimo como: irritabilidad, depresión y suicidio (Caamaño, González, Guerrero et al., 2012, pp. 676-677).

Indican que aunque las hipótesis estén sustentadas en un mecanismo farmacológico aceptable, hacen falta más datos. Hay que indagar en el consumo de estatinas en pacientes que consultan por un primer episodio psicótico, ya que es una causa reversible y es posible mejorar el pronóstico del paciente. Destacan además la necesidad de reconocer los efectos adversos de las estatinas lo más pronto posible. Según los autores, este es el primer caso publicado acerca de la aparición conjunta de alteraciones mentales y rhabdomiólisis por el uso de estatinas (Caamaño, González, Guerrero et al., 2012, pp. 677-678).

Un estudio realizado en Colombia, el cual incluyó a un total de 183 pacientes mayores de 18 años, indicó que no se reportaron hepatopatías ni miopatías, pero menciona que el efecto adverso con más frecuencia descrito por sus pacientes fueron las alteraciones gastrointestinales. También señalan que la HDL pre y post tratamiento no evidenció ninguna modificación clínica ni estadísticamente significativa, a causa del tratamiento con estatinas (lovastatina y atorvastatina). Destaca que la población estudiada presenta un valor promedio dentro de los rangos protectores, independientemente del resultado que tienen de LDL (Zuluaga, Arcila, Bedoya et al., 2014, p. 4).

Recalcan que los pacientes que recibieron lovastatina de 20 mg debieron escalar hasta 40 mg, con la excepción de los que refirieron en la historia clínica efectos adversos. Sin embargo, esta situación de estudio no manifestó en la población ninguna molestia. El estudio añade que los pacientes que migraron de la lovastatina de 40 mg a atorvastatina de 40 mg no fueron pertinentes, porque debían empezar con la dosis de atorvastatina de 10 ó 20 mg para reducir el riesgo de presentar eventos adversos, por lo que el médico debe considerar la relación riesgo-beneficio (Zuluaga, Arcila, Bedoya et al., 2014, p. 5).

#### **Categoría 5. Comparación de la eficacia de *Phalaris canariensis* en contraste con las lovastatina en el tratamiento de dislipidemias en pacientes mayores de 18 años en Centroamérica, Suramérica y España.**

En Bolivia se realizó un estudio experimental con 30 personas voluntarias mayores de 18 años, que presentaban un aumento de colesterol y triglicéridos. Fue un trabajo prospectivo dado que se cuantificaron sus niveles de colesterol y triglicéridos semanalmente, luego del sexto día de consumo del licuado de alpiste, durante cuatro semanas seguidas. De las personas seleccionadas solamente 14 presentaban el exceso ya referido del colesterol y los triglicéridos. Para realizar el análisis de estas sustancias, se les recomendó no consumir alimentos que contuvieran grasa durante las 24 horas, así como guardar ayuno entre 12-14 horas antes de la toma de muestra. El tratamiento se realizó durante cuatro semanas. La ingesta del licuado de alpiste se extendió por 5 días, 3 veces al día, antes de cada comida. Al sexto día se analizaron los niveles de colesterol y triglicéridos (Porcel y Cuéllar, 2010, p. 8).

Al comparar los triglicéridos de la semana inicial hasta los de la tercera semana pudo observarse una disminución desde los niveles  $>151$  mg/dL. Las personas que presentaron hipertrigliceridemia, después de tres semanas del consumo de la leche de alpiste, se encontraron dentro de los niveles normales. A raíz de esto Porcel y Cuéllar indicaron que el 100% de los participantes bajó los niveles de trigliceridemia, a las 3 semanas de tratamiento con el licuado. Quedó así demostrada la eficacia del alpiste para la reducción de los niveles de colesterol y triglicéridos (Porcel y Cuéllar, 2010, p. 10).

En Perú se condujo otro experimento para determinar el efecto de *Phalaris canariensis* en pacientes con dislipidemia. Participaron 39 personas, mayores de edad, de ambos sexos, con o sin dislipidemia. Les fue administrada una mezcla con agua hasta completar 10 onzas, para lo que se utilizó una licuadora en que los investigadores introdujeron *Phalaris canariensis* (variación gabro), *Linum usitatissimum*, *Avena sativa* y pulpa de *Ananás comosus*, durante 4 días. (Anaya, 2017, pp. 71-74).

Se estableció que la última ingesta diaria fuera antes de las 7:30 pm. Debía evitarse el consumo de alcohol y el exceso de grasas. La conformación de grupos fue la siguiente: A) el grupo experimental (de 19 personas con dislipidemia) debía tomar 10 onzas de la mezcla a diario durante 4 días, 2 horas antes de la comida habitual, evitando alcohol y exceso de grasa; B) el grupo control (8 personas con dislipidemia) no tomó la mezcla y evitó alcohol y el exceso de grasa; C) al grupo blanco (7 personas sin dislipidemia) no se le suministró la mezcla y consumieron lo habitual con las restricciones (Anaya, 2017, pp.74-75).

Estas referencias alcanzaron un 95% de confiabilidad en que la potencia hipolipemiente de la mezcla del licuado de alpiste, durante cuatro días de tratamiento, produce un intervalo reductor del colesterol de entre 29,12 y 65,39 mg/dL, y para los triglicéridos de entre 51,04 y 102,4 mg/dL. Por lo tanto, el efecto hipolipemiente de la mezcla de semillas de *Phalaris canariensis* variación gabro, con los demás cereales y *Ananas comosus*, evidenciaron la reducción del colesterol y triglicéridos séricos (Anaya, 2017, pp. 78).

Fue posible encontrar referencias a un estudio efectuado en México con leche de alpiste. Para producirla se utilizaron 5 g de semillas remojadas en 250 mL de agua destilada durante 12 a 24 horas a temperatura ambiente. El ensayo de ABTS, un antioxidante llamado 2,2'-azinobis,3-etilbenzotiazolina-6-acido sulfúrico, demostró que los péptidos de albúminas y prolaminas de la leche de las semillas. Los resultados probaron que la proteína experimenta hidrólisis al remojar las semillas en agua durante 12 horas, por lo que las muestras de leche evidenciaron un mayor potencial antioxidante que la harina en todas las fracciones de proteína (Valverde, Orona, Nieto et al., 2016, pp. 2-5).

En general, la leche remojada por 24 horas mostró una mejor inhibición contra el DPPH en casi todas las fracciones. Las albúminas y las globulinas de las leches mostraron más capacidad antioxidante que la harina, mientras que las prolaminas y las glutelinas no siguieron la misma tendencia. Los péptidos de la harina de semilla y los sustitutos de la leche mostraron un alto potencial como antioxidantes e inhibidores de la ECA. Exhibieron asimismo altos niveles nutraceuticos, con un alto potencial para impactar positivamente la salud humana (Valverde, Orona, Nieto et al., 2016, p. 5).

Un estudio llevado a cabo en Brasil hizo uso del alpiste como agente antihipertensivo, para reducir los niveles de colesterol y para controlar la diabetes. Los investigadores trabajaron con ratas macho, cuyos pesos rondaban entre 250 y 260 gramos, con temperatura y humedad controlada, les dieron alimento para rata estándar y agua *ad libitum*. Al extracto acuoso de *Phalaris canariensis* (EAPc) se le realizó un perfil de aminoácidos, cuyo resultado arrojó que el triptófano era el aminoácido más abundante (Santos, Silva, Santos et al., 2016, p. 1925).

Se atribuyó al triptófano, abundantemente presente en las semillas, el estar dotado de propiedades vasodilatadoras. El triptófano puede a su vez ser metabolizado por muchas enzimas, entre ellas la ruta de triptófano deshidrogenasa que resulta en la producción de serotonina (Santos, Silva, Santos et al., 2016, p. 1926). El metabolismo del triptófano, a través de la IDO, promueve la tolerancia inmune, atenúa las reacciones inmunes excesivas y disminuye la inflamación al estimular la citoquina antiinflamatoria interleucina 10 (IL-10), por lo que modula los factores de

riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la obesidad, el metabolismo de los lípidos, la diabetes mellitus y la aterosclerosis (Santos, Silva, Santos et al., 2016, p.1926).

El alpiste es una fuente natural de triptófano y otros componentes, incluido el PUFA, que puede ser beneficioso en especial para pacientes hipertensos y que padecen enfermedades cardiovasculares. La EAPc potenció la reducción en la acumulación de grasa del epidídimo. Esto se explica por cuanto se da un desequilibrio en el metabolismo del triptófano que reduce la síntesis de serotonina, la cual está asociada con una reducción de la acumulación de grasa. (Santos, Silva, Santos et al., 2016, pp. 1926-1932).

En un análisis realizado en México, en que se indujo la obesidad a 35 ratas de ambos sexos por medio de la dieta, se utilizó un total de 1000 g de semillas de alpiste. Estas fueron secadas y posteriormente molidas, a fin de extraerles líquido, con 5 litros de hexano, cloroformo y metanol consecutivamente y mediante el uso de un Soxhlet. Este estudio representó el primer informe sobre los efectos las semillas de *P.canariensis* contra la obesidad y la disminución lipídica en animales obesos. En dicho estudio la alimentación consistió en una dieta hiperlipidémica que contenía un 45% de energía de la grasa durante 10 semanas, a fin de causar obesidad e hiperlipidemia. Sin embargo, la suplementación de *P. canariensis* evitó la ganancia excesiva de peso en el cuerpo, hígado, riñón, tejido adiposo visceral y tejido adiposo abdominal subcutáneo, al afectar el crecimiento del tejido adiposo por la hipertrofia de adipocitos (Pérez, Madrigales, Horcacitas et al., 2014, p. 8).

Estos resultados sugieren que *P. canariensis* previene el estrés oxidativo, actúa como un supresor de los daños en las células hepáticas, e inhibe la progresión de la disfunción hepática inducida por la hiperglicemia crónica. Se demostró asimismo que el consumo diario de *P. canariensis* tendió a suprimir el peso corporal en ratones obesos con hipertrigliceridemia y lo consiguió sin afectar el consumo de alimentos; de modo que el *P. canariensis* presenta efecto hipolipemiante, así como en su capacidad para reducir el peso, en ratones con obesidad inducida. (Pérez, Madrigales, Horcacitas et al., 2014, p. 11).

Se realizó un estudio en el Bioterio de la Universidad Nacional de San Agustín, Perú, en el que se trabajó con 16 ratas machos, *Rattus norvegicus*, que estaban sanas previo al examen físico. Los animales pertenecían a la misma camada; y se trataba de adultos de 6 meses de edad y un peso aproximado de 250-350 gramos. Los ejemplares se dividieron en 4 grupos de 4 ratas cada uno a las que se mantuvo en jaulas independientes. Se les preparó una dieta hipercolesterolémica con sesos de vaca, grasa de pollo, harina de trigo, manteca de cerdo y huevos de gallina; la cual les fue administrada por vía orogástrica, a diario por 40 días y con agua *ad libitum* (Pezo, 2011, pp. 840-841).

El colesterol basal (día 0), en los distintos grupos fue similar y en todos los casos sobrepasó los 76 mg/dL. A los 20 días de haber aplicado los tratamientos se observaron diferencias: con la bebida de alpiste C10 las concentraciones de colesterol empezaron a disminuir; a los 40 días de tratamiento con C10 el efecto fue más intenso, y los índices disminuyeron de 90.80 mg/dL a 78.75 mg/dL. El grupo control también disminuyó ligeramente de 94.75 mg/dL a 90.75 mg/dL. La bebida de alpiste SC no tuvo efecto hipocolesterolémico, posiblemente porque los compuestos activos no son efectivos en forma cruda, a diferencia de lo ocurrido con el C10. El grupo blanco incrementó sus niveles de colesterol a los 40 días, de lo que los investigadores dedujeron que sucedió porque no recibieron ningún tratamiento (Pezo, 2011, pp. 844-845).

Los triglicéridos basales (0 días) no presentaron diferencias estadísticas significativas ( $P>0.05$ ), por lo que fue posible afirmar que todos los grupos, después de consumir 40 días una dieta hipercolesterolémica, alcanzaron un contenido similar de triglicéridos en la sangre. A los 20 días de haber iniciado el tratamiento de las ratas alimentadas con alpiste C10 disminuyeron los triglicéridos de 105.075 a 86.275 mg/dL. El grupo control disminuyó ligeramente de 104.550 a 92.275 mg/dL. La bebida de alpiste SC aumentó de 86.100 a 92.950 mg/dL, al igual que el blanco de 103.6 a 109.2 mg/dL. Hasta el día 40 de tratamiento las concentraciones mínimas fueron obtenidas con la bebida C10, con lo que el efecto disminuyó de 105.75 a 78.75 mg/dL (Pezo, 2011, pp. 846-847).

El HDL-C basal en los grupos al inicio no presentó diferencias estadísticas significativas ( $P>0.05$ ). El HDL-C sanguíneo a los 20 días de utilizar el tratamiento presentó diferencias

estadísticas significativas ( $P < 0.05$ ). La prueba de Tukey mostró que las concentraciones máximas de HDL fueron obtenidas con el grupo experimental I y II (Pezo, 2011, p. 847).

El estudio que realizaron Madrigales y Pérez, en México (2015), menciona que las inflamaciones crónicas aumentan el riesgo de numerosas patologías como enfermedades cardiovasculares, entre otras. Es sabido que la semilla de alpiste, *Phalaris canariensis* L., es utilizada en la medicina popular en forma de té como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión, la diabetes mellitus, contra la hipercolesterolemia y muy comúnmente con fines antiinflamatorios. Por esta razón el objetivo del estudio era confirmar la actividad antiinflamatoria atribuida a esta planta (Madrigales y Pérez, 2015, p. 1).

Se utilizaron ratas Wistar macho, con pesos entre 150 y 200 g. Se les indujo inflamación aguda en las patas traseras mediante la inyección subcutánea de 0,05 ml de solución de histamina (1%). El estudio midió la actividad antiinflamatoria del extracto con agentes logísticos, es decir, histamina, 5-HT, que actúa como mediador de la inflamación. Los extractos de hexano, cloroformo y metanol de la semilla de *Phalaris canariensis* se evaluaron para determinar la actividad antiinflamatoria en modelos experimentales. El extracto de cloroformo mostró una actividad antiinflamatoria significativa ( $p < 0,05$ ) (Madrigales y Pérez, 2015, p. 2).

La inflamación crónica es una reacción que se manifiesta cuando la respuesta aguda es insuficiente para eliminar los agentes proinflamatorios. La inflamación crónica incluye una proliferación de fibroblastos y la infiltración de neutrófilos y exudación. Se produce mediante el desarrollo de células proliferativas. Estas células pueden estar diseminadas o en forma de granuloma. El extracto con cloroformo mostró una actividad antiinflamatoria significativa en el granuloma, o sea, resultó eficaz en afecciones inflamatorias crónicas, lo que reflejó su eficacia para inhibir el aumento del número de fibroblastos y la síntesis de colágeno y mucopolisacáridos durante la formación de tejido de granuloma (Madrigales y Pérez, 2015, p. 4).

Los investigadores observaron actividad antiinflamatoria relacionada con la dosis del extracto con cloroformo en la prueba de edema en respuesta local, lo que significa que la aplicación

tópica evita el metabolismo y la excreción de los fármacos. En este edema, los mediadores más importantes involucrados fueron la biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos, la histamina, la activación de la fosfolipasa A2 y la serotonina, mientras que la vía de la lipoxigenasa no exhibió un papel determinante (Madrigales y Pérez, 2015, p. 4).

Machado, Murillo y Machado (2013) realizaron un estudio en Colombia sobre la eficacia del tratamiento de distintos hipolipemiantes. Las características de la población analizada muestran a 600 pacientes con dislipidemia de 10 ciudades de Colombia, con un predominio de mujeres de más de 60 años que presentaban sobrepeso u obesidad. Los pacientes recibían tratamiento con lovastatina (84,1%) o gemfibrozilo (12,3%) (ambos a dosis inferiores a las recomendadas) o atorvastatina (1,8%). La efectividad general de la terapia mostró que el porcentaje de reducción en los niveles de LDL-C alcanzado con la dosis inicial de estatinas se correlacionó fuertemente con la proporción de pacientes que mantuvieron sus objetivos a las 54 semanas (Machado, Murillo y Machado, 2013, p. 385).

Se encontró una diferencia entre los niveles de LDL-C inicial y final a pesar de los porcentajes de reducción, para la lovastatina en este estudio fue de 4.9% (en otros estudios fue de 21.1% a 31.3%). Pero, con dosis altas de este fármaco, se observa una reducción del 6,0%. Las razones de esta discrepancia pueden incluir el uso de una dosis más baja que la recomendada, problemas con el cumplimiento del tratamiento y la falta de objetivos de gestión médica. (Machado, Murillo y Machado, 2013, p.388)

En otro estudio el principal objetivo fue analizar los efectos de un programa de caminatas sobre la cognición y la concentración de lípidos en 67 mujeres mayores de 60 años estaban en tratamiento con lovastatina. Las participantes fueron distribuidos en dos grupos: grupo ejercicio (n=45) sometido a entrenamiento aeróbico y un grupo inactivo o sedentario (n=22) (Molina, Arreguin, Rodríguez et al., 2018, pp. 8-9).

Las diferencias entre ambos grupos en los porcentajes de cambio fueron estadísticamente significativo para esta variable ( $p < 0,001$ ). Por lo tanto, el grupo que siguió un programa de

entrenamiento con un tratamiento con lovastatina, obtuvo un efecto beneficioso, efecto sobre el deterioro cognitivo leve, se demuestra que el papel de la actividad física en la mejora de la cognición en adultos mayores. También demostró una mejora significativa ( $p < 0,05$ ) de la aptitud cardiorrespiratoria y en las concentraciones de HDL-Colesterol (Molina, Arreguin, Rodríguez et al., 2018, pp. 15-16).

Además, estos hallazgos revelan que las mujeres sedentarias, incluso con la ingesta de lovastatina, son más vulnerables al daño aterogénico, por las bajas concentraciones de HDL-C y a las pequeñas disminuciones de LDL-C. Se ha observado una correlación positiva entre las mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria y los niveles de HDL-C en la población estudiada (Molina, Arreguin, Rodríguez et al, 2018, pp.16-17).

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De acuerdo con los objetivos específicos introducidos al inicio de la investigación, se citan las principales conclusiones obtenidas después del estudio realizado acerca de la planta de *Phalaris canariensis* en pacientes con dislipidemia, así como las recomendaciones para los pacientes que presenten este tipo de alteración y las referencias de mayor importancia para el tema de estudio.

### Conclusiones

La semilla de alpiste contiene lipasa: enzima que elimina rápidamente la grasa presente tanto en venas, arterias y depósitos de grasa. Asimismo, por su alto contenido de fibra, impide que el colesterol exógeno sea absorbido por la mucosa intestinal y pase seguidamente a la sangre, por lo que ayuda a prevenir la arteriosclerosis.

La ingesta del licuado de alpiste antes de las comidas indicó que el 100% de los participantes bajaron los niveles de triglicéridos a la tercera semana de haberlo ingerido, por lo que queda demostrada la eficacia del alpiste para la reducción del nivel del triglicéridos.

La inducción de ratas a obesidad se les causó con una dieta rica en grasas, seguidamente fueron tratadas con *Phalaris canariensis*, demostró que el consumo diario de este último suprimió el peso corporal en ratones obesos con hipertrigliceridemia, sin afectar el consumo de alimentos.

La bebida de alpiste sin cocción no disminuye la concentración de colesterol ni triglicéridos, a diferencia de la bebida de alpiste con 10 minutos de cocción. Fue posible obtener un incremento del colesterol HDL con ambas bebidas.

Los tratamientos agudos y crónicos de ratas con el extracto acuoso de *P. canariensis* no presentaron toxicidad renal. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de sodio y potasio demostraron que la administración crónica del extracto acuoso de *Phalaris canariensis* no tiene

efectos tóxicos renales o sistémicos aparentes, ni interfiere en el crecimiento de los animales o su ingesta de alimentos y agua.

Entre ratas inducidas a la obesidad y la hiperlipidemia indicaron que solo el tratamiento con alpiste extraído con hexano sobre la transaminasas ALP, SGPT y SGOT, redujo la actividad de dichas enzimas, lo que sugiere que este extracto reduce de manera efectiva el efecto tóxico a nivel hepático.

Las pacientes adultas mayores que utilizaron tratamiento con Lovastatina 20 mg y hacían ejercicio obtuvieron un efecto beneficioso sumado a un leve deterioro cognitivo. Además se evidenció un incremento significativo de la aptitud cardiorrespiratoria y en las concentraciones de HDL-colesterol.

Las estatinas son fármacos seguros pero tienen un elevado potencial de interacción por vía metabólica; mientras que la lovastatina es del tipo de estatinas metabolizadas por CYP3A4, al igual que los fármacos inhibidores de ese citocromo, por lo tanto producen elevaciones importantes de la concentración plasmática de las estatinas, como resultado aumento en el riesgo de toxicidad. Se pudo demostrar que un 21,5% de pacientes tratados con estatinas recibe un fármaco metabolizado por el CYP3A4; al tiempo que hasta un 13% de los pacientes tratados con estatinas puede presentar un riesgo potencial de interacción, y son por ende los que manifiestan mayor comorbilidad y son polimedicados.

Existe un único caso registrado de una paciente, de 52 años de edad, que presentó alucinaciones visuales y auditivas complejas y mal estructuradas, inquietud motora y comportamiento desorganizado, insomnio global por más de un mes. Dichos síntomas estuvieron además acompañados de mialgias generalizadas, dificultad para mantenerse en pie, fatiga y debilidad muscular. Es el primer caso publicado de la aparición conjunta de alteraciones mentales y rabdomiólisis por el uso de estatinas.

El efecto adverso más frecuente que describen los pacientes fueron las alteraciones gastrointestinales. El cambio de los pacientes que consumían lovastatina de 40 mg a atorvastatina de 40 mg no fue pertinente, porque debían empezar con atorvastatina de 10 ó 20 mg para reducir el riesgo de presentar eventos adversos.

Los pacientes tratados con lovastatina de 20 mg presentaron una reducción significativa de los niveles séricos de colesterol LDL post-tratamiento, por lo que clínicamente reduce el riesgo cardiovascular de moderado a leve. El HDL pre y pos tratamiento no sufre ninguna modificación ni clínica ni estadísticamente significativa con el tratamiento.

Los componentes de *Phalaris canariensis* sí presenta eficacia terapéutica en el tratamiento de dislipidemias en pacientes mayores de 18 años, pero la cantidad de muestra utilizada en los estudios realizados con el alpiste es bastante pequeña en comparación de los estudios elaborados con lovastatina.

## **Recomendaciones**

### **Universidad Internacional de las Américas**

Se recomienda al cuerpo docente encargado de impartir cursos como Farmacia Comunitaria, Farmacia Hospitalaria, Toxicología y los cursos de Farmacología y Farmacognosia, incorporar en los programas de cada uno de ellos, información nueva acerca de las posibles alternativas más utilizadas por los pacientes en Costa Rica, para así evitar riesgos del abandono de fármacos por uso de alternativas naturales. Además, es importante implementar un programa de ética que permita realizar estudios cualitativos y cuantitativos con el fin de poder obtener investigaciones más completas y actualizadas.

### **Estudiantes de farmacia**

Se les recomienda realizar proyectos de investigación cualitativos y cuantitativos, con el fin de analizar la relevancia del uso de otras alternativas para el tratamiento de dislipidemias, para

observar si estas presentan un impacto de las alteraciones fisiológicas en la respuesta farmacológica y cómo podrían alterar la seguridad y eficacia de los fármacos hipolipemiantes.

### **Farmacéuticos**

Es de suma importancia mantener una constante actualización respecto a la utilización de productos naturales en vez del uso adecuado de medicamentos o su uso concomitante. Se debe tomar en cuenta que la terapia farmacológica requiere algunas veces ajustes especiales con el fin de asegurar la seguridad y eficacia para cada individuo.

De la misma manera, es significativo que los profesionales farmacéuticos proporcionen un papel activo en cuanto a la educación del uso racional de fármacos y alternativas naturales. Deben informar oportunamente acerca de los resultados de la administración irresponsable de los fármacos y productos naturales, especialmente en casos donde socialmente se subestima el potencial no seguro de los productos naturales

### **Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica**

Realizar charlas actualizadas de farmacognosia, donde se aborden aspectos como los ajustes terapéuticos que se pueden realizar en pacientes con características fisiológicas y fisiopatologías especiales, que podrían utilizar de forma concomitante fármacos disponibles en el mercado y de productos naturales.

### **Médicos**

Es muy importante la valoración adecuada de las necesidades farmacológicas de cada persona, tomando en cuenta las diferencias interindividuales que se puedan presentar. Igualmente, es recomendable limitar la prescripción indiscriminada de fármacos, pues existe casos donde se puede tratar un desequilibrio fisiológico con cambios en el estilo de vida, uno más saludable. También, es relevante el papel de los médicos en la educación continua al paciente, para crear conciencia de las consecuencias de no seguir un estilo de vida saludable, una dieta sana individualizada con nutricionista y las indicaciones farmacológicas que se le proporcionan.

**Población en general**

Se le recomienda seguir las indicaciones terapéuticas brindadas por un médico y/o farmacéutico para evitar la automedicación. También, acudir directamente a uno de estos profesionales en algún momento de duda con respecto a la administración adecuada de la terapia con fármacos, y la posible interacción de estos con productos de origen natural. Indicarles que deben informar en caso de notar que el tratamiento no está causando el efecto esperado o ante la presencia de algún efecto adverso.

**Área investigativa**

Con respecto al desarrollo de nuevas investigaciones relacionadas, es recomendable tomar en cuenta el efecto que presenta la *Phalaris canariensis* en cuanto a la disminución la concentración de colesterol y triglicéridos. Además, es importante realizar estudios con una muestra utilizando un mayor número de pacientes con la finalidad de determinar con más exactitud la eficacia y seguridad del *Phalaris canariensis*.

## Referencias

- American Heart Association Inc. (2018). 2018 ACC/AHA Blood Cholesterol guideline. Recuperado de: <http://www.onlinejacc.org/guidelines/cholesterol>
- Anaya, M. (2017). Efecto de la mezcla de cereales con extracto acuoso de Ananás comosus en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos de personas con dislipidemia. Perú: Sciéndo.
- Aranceta, J. y Gil, Á. (2010). Alimentos funcionales y salud en las etapas infantil y juvenil. España: Panamericana.
- Araya, P., Lizano, M., y Vega, N. (2016). Definición y construcción del indicador de cobertura de atención en dislipidemia en el primer nivel de atención en salud: una revisión sistemática cualitativa. Caja Costarricense de Seguro Social.
- Argente, H. (2008). *Semiología médica: fisiopatología, semiotecnia y propedéutica*. Argentina: Panamericana.
- Baynes, J. y Dominiczak, M. (2014). *Medical biochemistry*. 4th edition. Philadelphia: Saunders.
- Balada, F., Márquez, C., Nadal, R., Redolar, D., y Silvestre, J. (2012). *Farmacología y endocrinología del comportamiento*. Barcelona: UOC.
- Berg, J., Tymoczko, J. y Stryer, L. (2008). *Bioquímica*. España: Reverté.
- Caamaño, B., González, J., Guerrero, D., Herrera, H. y Castro, M. (2012). Brote psicótico agudo y rabdomiólisis tras el uso de lovastatina. *Revista Colombiana de Psiquiatría*.
- Calle, G. (2017). Introducción de la atorvastatina al cuadro nacional de medicamentos básicos del Ecuador y su incidencia en la disminución de efectos adversos en los pacientes con tratamiento antirretroviral en el Hospital Martín Icaza en el año 2016. Universidad Regional Autónoma de los Andes "UNIANDES".

- Canalizo, E., Favela, E., Salas, J., Gómez, R., Jara, R., Torres, L. y Viniegra, A. (2013). Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Revista Médica Instituto Mexicano Seguro Social*.
- Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades [CENAPRECE]. (2011). Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. 2da edición. México: CENAPRECE. Secretaria de Salud.
- Chinnock, A. y Zúñiga, G. (2018). Prevalencia de malnutrición según grupos de edad en diferentes comunidades de Costa Rica entre 1997 y 2014. *Población y Salud en Mesoamérica*.
- Cogliatti, M. (2012). *El cultivo de alpiste (Phalaris canariensis L.): situación y perspectivas*. Buenos Aires: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires.
- Cogliatti, M., Bodega, J. y Dalfonso, C. (2014a). *El cultivo de alpiste (Phalaris canariensis L.)*. 1ª edición. Buenos Aires: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires.
- Cogliatti, M. (2014b). Tópicos selectos en biodiversidad y biotecnología. Mar de la Plata: Fundación para Investigaciones Biológicas Aplicadas.
- Devlin, T. (2006). *Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas*. España: Reverté.
- Dorantes, A. y Martínez, C. (2016). *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez*. Capítulo 30. México: Manual Moderno.
- Fernández-Tresguerres, F., Ariznavarreta, C., Cachofeiro, V., Cardinali, D., Escrich, E., Gil, P., Lahera, V., Mora, F., Romano M. y Tamargo, J. (2010). *Fisiología Humana*. 4ta edición. México: McGraw Hill.
- Freeman, M. y Junge, C. (2008). *Colesterol: Cómo controlar el nivel de LDL en nuestro organismo*. España: Paidós Ibérica S.A.
- Fonseca, C. y Sáenz, D. (2011). Estatinas para el Síndrome Coronario Agudo Medicina basada en evidencia sobre la administración temprana con dosis de carga. *Acta Médica Costarricense*.
- Gil, Á. y Sánchez, F. (2010). *Tratado de nutrición: bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. España: Panamericana.
- González, C., Pavía, A., Redding, F., Zacarías, J., Ramírez, M., Alpízar, M., Aspe, J., Carranza, J., Barba, R., Ramírez, J., Enciso, J., Rodríguez, C., Leyva, J., Cervantes, J., Rubio, A. y

- Hernández, H. (2009). Encuesta sobre el manejo de dislipidemia con estatinas en México. *Revista Mexicana de Cardiología*.
- Kunstmann, S. y De Grazia, R. (2012). Puesta al día en el Manejo de las Dislipidemias. *Revista Médica Clínica Condes*.
- Kierszenbaum, A. (2008). *Histología y biología celular introducción a la anatomía patológica*. España: Elsevier.
- Koolman, J. y Klaus, R. (2009). *Bioquímica: texto y atlas*. 5ta edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Lacy, C., Armstrong, L., Goldman, M. y Lance, L. (2011). *Drug Information Handbook*. Ohio: Lexi-Comp.
- Lüllmann, H., Mohr, K. y Hein, L. (2010). *Farmacología texto y atlas*. 6ta edición. Madrid: Editorial Panamericana.
- Madrigales, D. y Pérez, R. (2015). *Evaluation of Anti-inflammatory Activity of Seeds of Phalaris canariensis*. México: Drug Res.
- Mahan, K. y Raymond, J. (2017). *Krause Dietoterapia*. Barcelona: Elsevier.
- Marshall, W. y Bangert, S. (2008). *Clinical biochemist metabolic and clinical aspects*. China: Elsevier.
- Martínez, G., Alonso, R. y Novik, V. (2009). Síndrome metabólico. Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapéutico racional. *Revista Médica de Chile*.
- Mataix, J. y Carazo, E. (2013). *Nutrición para educadores*. 2da edición. Madrid: Díaz de Santos.
- Medrano, R. y Núñez, A. (2013). Elaboración de una bebida a base de alpiste (*Phalaris canariensis*) para consumo humano. Universidad Dr. José Matías Delgado.
- Mendoza, N. (2008). *Farmacología médica*. México: Panamericana.
- Molina, E., Arreguin, R., Rodríguez, F, Pradas, F. y León, J. (2018). *Effects of exercise on the cognition of older women treated with lovastatin*. Colombia: Biomédica.
- Mostaza, J., Lahoz, C., Morales, F., Pinto, X., Tranche, S., Suárez, M., Mantilla, T. y Rius, J. (2013). Riesgo de interacciones farmacológicas por la coadministración de estatinas con fármacos metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450: estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico. Barcelona: Elsevier Medicina Clínica.

- Müller-Esterl, W. (2008). *Bioquímica fundamentos para medicina y ciencias de la vida*. España: Reverté.
- Munson, L. y Martin, R. (2008). *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica 2008*. España: Elsevier.
- Muschietti, L. (2015). *Fitocosmética fitoingredientes y otros productos naturales*. Capítulo 16. Buenos Aires: EPUB.
- Nieto, I., Chegwin, C., Atehortúa, L. y Sepúlveda, L. (2013). *Las estatinas: química, técnicas analíticas, biosíntesis y farmacocinética*. Medellín: Vitae
- Ojea, N. y Cárdenas, R. (2014). *Biología celular y humana*. Bogotá: ECOE.
- Pariona, N. (2008). Obtención de los ácidos grasos del aceite de *Plukenetia volubilis* L. “Sacha Inchi” para la utilización en la industria y estudio fitoquímico cualitativo de la almendra. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Patton, K. y Thibodeau, G. (2016). *Estructura y función del cuerpo humano*. 15a ed. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain.
- Pérez, R., Madrigales, D., Horcacitas, M., García, E., Cruz, T. y Mota, J. (2014). Ameliorative Effect of Hexane Extract of *Phalaris canariensis* on High Fat Diet-Induced Obese and Streptozotocin- Induced Diabetic Mice. México: Hindawi Publishing Corporation.
- Pezo, M. (2011). Elaboración de una bebida de alpiste (*Phalaris canariensis*) y su aplicación en ratas con hipercolesterolemia inducida experimentalmente. Tecnología de Alimentos y Nutrición Clínica.
- Ponce, R. (2015). Beneficio de jugos de alimentos vegetales crudos en el tratamiento de síndrome metabólico y obesidad. Universidad de las Ciencias y Artes de Chiapas.
- Porcel, K. y Cuéllar, J. (2010). Efectividad del licuado de alpiste como tratamiento reductor del colesterol, triglicéridos y el índice de masa corporal. Universidad Cristiana de Bolivia.
- Prieto, J. Dávila, J., Fierro, V., Flores, F., García, A., Hernández, F., Martínez, J., Rivera, G. y Sandoval, D. (2015). *Estatinas*. México: Lux Médica.
- Quintana, E., Salas, M. y Cartín, M. (2014). Índice de masa corporal y composición corporal con deuterio en niños costarricenses. *Acta Pediátrica Mexicana*: México.
- Rayalam, S. y Baile, C. (2012). *Adipose tissue biology*. New York: Springer.

- Rodríguez, I. y del Águila, J. (2015). Actividad hipolipemiante del extracto acuoso de semillas de *Phalaris canariensis* "Alpiste", en ratas albinas Hiltzmann. Universidad Nacional de la Amazonia Peruana.
- Rojas, K. y Arce, L. (2015). Adherencia terapéutica y su impacto en la disminución del perfil lipídico de los pacientes atendidos en la modalidad de telemedicina en una universidad estatal de Costa Rica. San José: Cuadernos de Investigación UNED.
- Romero, L. y Sánchez, A. (2009). Efecto Avena - Lovastatina en Perfil Lipídico de Pacientes Dislipidémicos. Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.
- Ross, M., Negrete J. y Pawlina, W. (2008). *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular*. 5ta edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Rosselli, D., Castaño, N., Arciniegas, J., García, Á., Muñoz, Ó. y Gómez, C. (2014). Costo-efectividad de las estatinas para el tratamiento de dislipidemia en Colombia. Acta Médica Colombiana.
- Santos, C., Nova, L., Braz, R., Ribeiro, R., Ikuta, y Aparecida, M. (2011). Blood pressure reducing effects of *Phalaris canariensis* in normotensive and spontaneously hipertensive rats. Sao Paulo: NRC Research Press.
- Santos, C., Silva, R., Santos, T., Passos, R., Costa., Ginoza, M. y Aparecida, M. (2016). Cardiovascular and renal effects of birdseed associated with aerobic exercise in rats. Sao Paulo: American College of Sports Medicine.
- Sequeira, A. y Mora, S. (2018). Estilos de vida durante la niñez y su relación con factores desencadenantes de obesidad en adultos de 25-60 años de edad atendidos en una clínica costarricense. Revista Hispana Ciencias de la Salud.
- Silverthorn, D. (2008). *Fisiología Humana*. Argentina: Panamericana
- Soriano, J. (2011). *Nutrición básica humana*. España: Universitat de Valencia.
- Valverde, M., Orona, D., Nieto, B. y Paredes, O. (2016). Antioxidant and antihypertensive potencial of protein fractions from flour and milk substitutes from canary seeds (*Phalaris canariensis* L.). México: Plant Foods Human Nutrition.
- Vásquez, P., Castillo, J., Salazar, J., Silva, S. y Quirós, G. (2015). Riesgo cardiovascular global en una población adulta mayor del área rural, Cantón de Garabito, Puntarenas. Acta Médica Costarricense.

- Vasudevan, D., Sreekumari, S. y Vaidyanathan, K. (2011). *Texto de Bioquímica*. Guadalajara: Cuéllar Ayala.
- Velásquez, L., Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Lieza, J., Moro, M. y Portolés, A. (2008). *Velásquez farmacología básica y clínica*. China: Panamericana.
- Veliz, L., Mendoza, S. y Barriga, O. (2015). Autoconsumo de hierbas medicinales en usuarios con enfermedades cardio-vasculares en una comuna de Chile. Scielo.
- Vilaplana, M. (2015). *Nutrición y colesterol*. Farmacia Profesional. España: Elsevier.
- Villarreal, V., Reyes, J., Ruiz, S. y Venegas, E. (2011). Estudio farmacognóstico de la semilla de *Phalaris canariensis* L. "alpiste" y su cuantificación de esteroides. UTN Perú.
- Vizconde, A. (2015). Efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de semillas de *Phalaris canariensis* sobre la hiperlipidemia inducida en *Rattus rattus albinus*. Universidad Privada Antenor Orrego: Perú.
- Welsch, U. y Sobotta, J. (2010). *Histología*. 2da edición. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana.
- Yurkanis, P. (2008). *Fundamentos de Química Orgánica*. México: Pearson Prentice Hall.
- Zuluaga, N., Arcila, L., Bedoya, D., Toro, L. y Arboleda, C. (2014). Comportamiento del perfil lipídico en pacientes con dislipidemia tratados con estatinas en una IPS. CES Salud Pública.