



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS
DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), EN RATAS (*Rattus norvegicus*)
CON HIPERLIPIDEMIA INDUCIDA.”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

ALEX FABIAN ORTIZ UDEO

RIOBAMBA – ECUADOR

2012

DEDICATORIA

A Dios, por darme la fuerza y el coraje para hacer este sueño realidad, por ponerme en este loco mundo, por estar con migo en cada momento de mi vida.

A mis padres Víctor y Bertha, gracias a su esfuerzo, amor y apoyo incondicional, por haber hecho posible la realización de mis más grandes sueños, a ellos por darme la vida.

A mis hermanos Víctor, Mariana y Tanya, por darme la fortaleza para culminar mis estudios.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar deseo agradecer a Dios, por ser el pilar fundamental de mi vida.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia, por impartirme sus conocimientos, orientación, formación académica y profesional.

A la Dra. Susana Abdo, por su valiosa dirección durante el desarrollo y culminación de la presente investigación.

Al B.Q.F. Fausto Contero miembro del tribunal, por su valiosa colaboración incondicional brindada en el desarrollo de la investigación.

Al B.Q.F Diego Vinuesa, Dr. Carlos Pilamunga y Dr. Oswaldo Duque, por su valiosa colaboración.

A toda mi familia por su apoyo incondicional.

A mis amigos por su amistad durante toda mi carrera.

Y a todas las personas que con su apoyo hicieron posible la culminación de este trabajo de investigación.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: **“EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), EN RATAS (*Rattus norvegicus*) CON HIPERLIPIDEMIA INDUCIDA.”**, de responsabilidad del señor egresado Alex Fabian Ortiz Udeo, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dr. Silvio Álvarez
DECANO FAC. CIENCIAS

Dr. Iván Ramos
DIRECTOR DE ESCUELA

Dra. Susana Abdo
DIRECTOR DE TESIS

B.Q.F. Fausto Contero
MIEMBRO DE TRIBUNAL

Tc. Carlos Rodríguez
DIRECTOR CENTRO
DE DOCUMENTACIÓN

NOTA DE TESIS

Yo, **Alex Fabian Ortiz Udeo**, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

ALEX FABIAN ORTIZ UDEO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

%	Porcentaje
δ	Densidad relativa
μL	Microlitro
μm	Micrómetro
ACAT	Colesterol Aciltransferasa
AGL	Ácidos Grasos Libres
AGNE	Ácidos grasos no esterificados
ANOVA	Análisis de varianza
Apo	Apolipoproteínas
ATP	Adenosín trifosfato
cm	Centímetros
CT	Colesterol Total
dL	Decilitros
DL ₅₀	Dosis letal 50
g	Gramos
h	Horas
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
HMG-CoA-reductasa	Hidroxi-metil-glutaril Coenzima A-reductasa
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
Kcal	Kilocaloría
Kg	Kilogramos
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetro
msnm	Metros sobre el nivel del mar
nm	Nanómetro
°C	Grados Celsius
OMS	Organización Mundial de la Salud
pH	Potencial hidrogeno
ppm	Partes por millón
Rf	Franja de referencia
t/ha	Toneladas métricas por Hectárea
TG	Triglicéridos
U/L	Unidades por litro
UFC	Unidades formadoras de colonias
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO N° 1.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA HUMEDAD DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JUNIO 2012.....	95
CUADRO N° 2.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES, CENIZAS SOLUBLES EN AGUA E INSOLUBLES EN HCL DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JUNIO 2012.....	96
CUADRO N° 3.	RESULTADOS DEL EXAMEN FÍSICO DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE ANÁLISIS TÉCNICOS ÁREA DE MICROBIOLOGÍA. ESPOCH. JUNIO 2012.....	97
CUADRO N° 4.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL EXAMEN MICROBIOLÓGICO POR EL MÉTODO DE PETRIFILM DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE ANÁLISIS TÉCNICOS ÁREA DE MICROBIOLOGÍA. ESPOCH. JUNIO 2012.....	97
CUADRO N° 5.	TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ETÉREO, ALCOHÓLICO Y ACUOSO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.....	99
CUADRO N° 6.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.....	101
CUADRO N° 7.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL pH DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.....	101

CUADRO N° 8.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.....	102
CUADRO N° 9.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.....	102
CUADRO N° 10.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.....	103
CUADRO N° 11.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.....	104
CUADRO N° 12.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE β -SITOSTEROL DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), POR HPLC. LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.....	106
CUADRO N° 13.	RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (<i>Rattus norvegicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	108
CUADRO N° 14.	RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus norvegicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	109

CUADRO N° 15.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	111
CUADRO N° 16.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO ANOVA UN FACTOR COMPARACIONES MÚLTIPLES MÉTODO TUKEY HSD AL 95% DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	113
CUADRO N° 17.	RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	115
CUADRO N° 18.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	117
CUADRO N° 19.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO ANOVA UN FACTOR COMPARACIONES MÚLTIPLES MÉTODO TUKEY HSD AL 95% DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	119
CUADRO N° 20.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LOS SIGNOS DE TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	121

CUADRO N° 21.	RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE NÚMERO DE ANIMALES MUERTOS TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	122
CUADRO N° 22.	RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	123
CUADRO N° 23.	RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO A RATA (<i>Rattus novergicus</i>), ADMINISTRADAS EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). LABORATORIO HISTOPATOLÓGICO DR. OSWALDO DUQUE ANDRADE. RIOBAMBA. SEPTIEMBRE 2012.....	125

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N° 1.	TRANSPORTE DE LÍPIDOS.....	11
TABLA N° 2.	PERFIL LIPÍDICO.....	12
TABLA N° 3.	VALORES DE REFERENCIA DE LOS TRIGLICÉRIDOS.....	17
TABLA N° 4.	TENOR DE COLESTEROL EN LOS ALIMENTOS.....	19
TABLA N° 5.	VALORES DE REFERENCIA DEL COLESTEROL TOTAL	25
TABLA N° 6.	CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON DE LAS HIPERLIPIDEMIAS ESENCIALES.....	26
TABLA N° 7.	COMPOSICIÓN DE LA FRUTA DE PAN.....	36
TABLA N° 8.	COMPOSICIÓN NUTRICIONAL DE LA SEMILLA DE PAN.....	37
TABLA N° 9.	DATOS FISIOLÓGICOS DE LA RATA.....	53
TABLA N° 10.	CICLO BIOLÓGICO DE LA RATA.....	55
TABLA N° 11.	PARÁMETROS SANGUÍNEOS DE LA RATA	56
TABLA N° 12.	REQUISITOS AMBIENTALES DE LA RATA.....	56
TABLA N° 13.	MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS PARA EL ESTUDIO FITOQUÍMICO Y CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA SECA Y EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	58
TABLA N° 14.	MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS PARA COMPROBAR LA ACTIVIDAD HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	59
TABLA N° 15.	MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	59

TABLA N° 16.	MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS PARA EL ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.....	60
TABLA N° 17.	MÉTODO PETRIFILM PARA LA DETERMINACIÓN DEL RECUENTO DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LA DROGA VEGETAL.....	76

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO N° 1.	RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	108
GRÁFICO N° 2.	RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	110
GRÁFICO N° 3.	RESULTADOS DE CAJAS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	112
GRÁFICO N° 4.	RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012...	116
GRÁFICO N° 5.	RESULTADOS DE CAJAS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012...	118
GRÁFICO N° 6.	RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>). SEPTIEMBRE 2012.....	123

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA N° 1.	MOLÉCULA DE TRIGLICÉRIDO.....	13
FIGURA N° 2.	MOLÉCULA DE COLESTEROL.....	18
FIGURA N° 3.	BIOSÍNTESIS ENDÓGENA DE COLESTEROL.....	22
FIGURA N° 4.	ESTRUCTURA QUÍMICA GENERAL DE LOS ESTEROLES.....	40
FIGURA N° 5.	ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE ALGUNOS ESTEROLES VEGETALES Y EL COLESTEROL.....	41
FIGURA N° 6.	ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ATORVASTATINA.....	45
FIGURA N° 7.	MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS.....	47
FIGURA N° 8.	ESQUEMA DE LA OBTENCIÓN DE EXTRACTO ETÉREO, HIDROALCOHÓLICO Y ACUOSO.....	65
FIGURA N° 9.	ESQUEMA DE LAS REACCIONES A REALIZAR EN EL EXTRACTO DE ÉTER ETÍLICO.....	66
FIGURA N° 10.	ESQUEMA DE LAS REACCIONES A REALIZAR EN EL EXTRACTO ALCOHÓLICO.....	66
FIGURA N° 11.	ESQUEMA DE LAS REACCIONES A REALIZAR EN EL EXTRACTO ACUOSO.....	67
FIGURA N° 12.	PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS HISTOPATOLÓGICAS.....	93

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA N° 1.	FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	29
FOTOGRAFÍA N° 2.	RATAS (<i>Rattus novergicus</i>).....	51

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N° 1.	ELABORACIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	143
ANEXO N° 2.	DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LAS HOJAS SECAS Y TRITURADAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), POR MÉTODO PETRIFILM.....	143
ANEXO N° 3.	DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES DE LAS HOJAS SECAS Y TRITURADAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	144
ANEXO N° 4.	DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DE LAS HOJAS SECAS Y TRITURADAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	144
ANEXO N° 5.	TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ETÉREO, ALCOHÓLICO Y ACUOSO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	145
ANEXO N° 6.	PARÁMETROS DEL CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	148
ANEXO N° 7.	CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	148
ANEXO N° 8.	CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC) DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	149
ANEXO N° 9.	INDUCCIÓN DE HIPERLIPIDEMIA A RATAS (<i>Rattus norvegicus</i>), MEDIANTE DIETA HIPERGRASA.....	150
ANEXO N° 10.	PREPARACIÓN DE LAS DOSIS DE ATORVASTATINA Y EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	150

ANEXO N° 11.	ADMINISTRACIÓN DE LAS DOSIS DE ATORVASTATINA Y EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>).....	150
ANEXO N° 12.	DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL Y TRIGLICÉRIDOS DE RATAS (<i>Rattus novergicus</i>). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.....	151
ANEXO N° 13.	MEDICIONES DEL PESO CORPORAL DE RATAS (<i>Rattus novergicus</i>). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA....	151
ANEXO N° 14.	ENSAYO DE TOXICIDAD AGUDA EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), ADMINISTRADAS EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	151
ANEXO N° 15.	ESTUDIO HISTOPATOLOGICO A RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), ADMINISTRADAS EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	152
ANEXO N° 16.	REPORTE DE RESULTADOS DEL EXAMEN MICROBIOLÓGICO EMITIDO POR LA TECNICA DE LABORATORIO MARITZA YANEZ. LABORATORIO DE ANÁLISIS TECNICOS-AREA DE MICROBIOLOGÍA DE LA ESPOCH.....	153
ANEXO N° 17.	REGISTRO DE LAS MEDICIONES DEL PESO CORPORAL DE RATAS (<i>Rattus novergicus</i>). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.....	154
ANEXO N° 18.	REGISTRO DE LAS MEDICIONES DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL DE RATAS (<i>Rattus novergicus</i>). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.....	155
ANEXO N° 19.	REGISTRO DE LAS MEDICIONES DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS DE RATAS (<i>Rattus novergicus</i>). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.....	156
ANEXO N° 20.	REGISTRO DE LAS MEDICIONES DEL PESO CORPORAL DE RATAS (<i>Rattus novergicus</i>). ESTUDIO DE TOXICIDAD AGUDA.....	157
ANEXO N° 21.	REPORTE DE RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS EMITIDO POR EL DR. OSWALDO DUQUE (ANATOMOPATOLOGO SOLCA-CHIMBORAZO).....	158

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	I
ÍNDICE DE CUADROS.....	II
ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS.....	X
ÍNDICE DE ANEXOS.....	XI
INTRODUCCIÓN	

CAPÍTULO I

1.	MARCO TEÓRICO.....	1
1.1	LÍPIDOS.....	1
1.1.1	FUNCIÓN DE LOS LÍPIDOS.....	2
1.1.1.1	FUNCIÓN ESTRUCTURAL.....	2
1.1.1.2	FUNCIÓN ENERGÉTICA.....	2
1.1.1.3	FUNCIÓN DE TRANSPORTE.....	2
1.1.2	PRINCIPALES LÍPIDOS PLASMÁTICOS.....	3
1.1.2.1	COLESTEROL.....	3
1.1.2.2	TRIGLICÉRIDOS.....	3
1.1.2.3	FOSFOLÍPIDOS.....	4
1.1.2.4	ÁCIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (AGNE).....	4
1.1.3	LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS.....	4
1.1.3.1	COMPOSICION DE LAS LIPOPROTEINAS.....	5
1.1.3.1.1	FRACCIÓN LIPÍDICA.....	5
1.1.3.1.2	APOLIPOPROTEÍNAS.....	5
1.1.4	TIPOS DE LIPOPROTEÍNAS.....	5
1.1.4.1	LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL).....	5
1.1.4.2	LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDAD INTERMEDIA (IDL).....	6
1.1.4.3	LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL).....	6
1.1.4.4	LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL).....	6
1.1.4.5	QUILOMICRONES.....	7
1.1.5	METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS.....	7
1.1.5.1	DIGESTIÓN DE LOS LÍPIDOS.....	7
1.1.5.2	ABSORCIÓN DE LOS LÍPIDOS.....	8
1.1.5.3	TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS.....	9
1.1.5.3.1	VÍA EXÓGENA.....	9
1.1.5.3.2	VÍA ENDÓGENA.....	10
1.1.5.3.3	TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL.....	10
1.1.5.4	ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS.....	11
1.1.6	COMPONENTES DEL PERFIL LIPÍDICO.....	12
1.1.7	COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS.....	13

1.1.7.1	TRIGLICÉRIDOS.....	13
1.1.7.1.1	FUNCIONES DE LOS TRIGLICÉRIDOS.....	14
1.1.7.1.2	METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS.....	15
1.1.7.1.3	BIOSÍNTESIS DE LOS TRIGLICÉRIDOS.....	16
1.1.7.1.4	VALORES DE REFERENCIA.....	17
1.1.7.2	HIPERTRIGLICERIDEMIA.....	17
1.1.7.3	COLESTEROL.....	18
1.1.7.3.1	FUENTES DE COLESTEROL.....	19
1.1.7.3.2	FUNCIONES DEL COLESTEROL.....	20
1.1.7.3.3	ABSORCIÓN DE COLESTEROL.....	20
1.1.7.3.4	BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL.....	21
1.1.7.3.5	TRANSPORTE DEL COLESTEROL.....	23
1.1.7.3.6	REGULACIÓN DEL COLESTEROL.....	24
1.1.7.3.7	EXCRECIÓN DEL COLESTEROL.....	24
1.1.7.3.8	INGESTA RECOMENDADA DE COLESTEROL.....	24
1.1.7.3.9	VALORES DE REFERENCIA.....	25
1.1.7.4	HIPERCOLESTEROLEMIA.....	25
1.1.7.5	HIPERLIPIDEMIAS.....	25
1.1.7.5.1	SINONIMIA.....	25
1.1.7.5.2	DEFINICIÓN.....	26
1.1.7.5.3	CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERLIPIDEMIAS.....	26
1.1.7.5.4	SÍNTOMAS DE LA HIPERLIPIDEMIA.....	27
1.1.7.5.5	DETECCIÓN DE LA HIPERLIPIDEMIA.....	27
1.1.8	ANALIZADORES DE SOBREMESA, PORTÁTILES Y DOMÉSTICOS.....	27
1.2	FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	29
1.2.1	TAXONOMÍA.....	29
1.2.2	ETIMOLOGÍA.....	30
1.2.3	ASPECTOS GENERALES.....	30
1.2.4	GENÉTICA.....	31
1.2.5	VARIETADES CONOCIDAS.....	31
1.2.6	DATOS AMBIENTALES.....	32
1.2.6.1	CLIMA.....	32
1.2.6.2	SUELO.....	32
1.2.7	CULTIVO.....	32
1.2.7.1	ÉPOCA DE SIEMBRA.....	32
1.2.7.2	ESPACIAMIENTO.....	33
1.2.7.3	PROPAGACIÓN.....	33
1.2.7.4	ÁRBOL DEL PAN EN CULTIVO ASOCIADO.....	33
1.2.8	COSECHA.....	34
1.2.8.1	PARTES APROVECHADAS.....	34
1.2.8.2	COSECHA.....	34
1.2.9	CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS.....	34
1.2.9.1	DESCRIPCIÓN BOTÁNICA.....	34
1.2.9.1.1	HOJAS.....	35
1.2.9.1.2	FLORES.....	35
1.2.9.1.3	FRUTOS.....	35
1.2.9.1.4	LAS SEMILLAS.....	37

1.2.9.1.5	MADERA.....	37
1.2.10	CONDICIONES DE CRECIMIENTO	38
1.2.11	COMPOSICIÓN QUÍMICA Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	38
1.2.11.1	COMPOSICIÓN QUÍMICA.....	38
1.2.12	USO MEDICINAL.....	39
1.2.12.1	RECETAS Y POSOLOGÍA.....	39
1.3	ESTEROLES VEGETALES.....	40
1.3.1	PROPIEDADES FÍSICAS.....	41
1.3.2	EFFECTOS DE LOS ESTEROLES VEGETALES SOBRE EL METABOLISMO DEL COLESTEROL: MECANISMOS DE ACCIÓN.....	42
1.3.3	FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE.....	43
1.3.3.1	CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE.....	44
1.3.4	ATORVASTATINA.....	45
1.3.4.1	DESCRIPCIÓN.....	45
1.3.4.2	CATEGORÍA FARMACÉUTICA.....	46
1.3.4.3	INDICACIONES.....	46
1.3.4.4	MECANISMO DE ACCIÓN.....	46
1.3.4.5	FARMACOCINÉTICA.....	48
1.3.4.5.1	ABSORCIÓN.....	48
1.3.4.5.2	DISTRIBUCIÓN.....	48
1.3.4.5.3	METABOLISMO.....	48
1.3.4.5.4	EXCRECIÓN.....	49
1.3.4.6	FARMACODINÁMICA.....	49
1.3.4.7	POSOLOGIA.....	50
1.3.4.8	CONTRAINDICACIONES.....	50
1.3.4.9	REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.....	50
1.4	RATAS (<i>Rattus norvegicus</i>).....	51
1.4.1	CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA.....	51
1.4.2	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ESPECIE.....	52
1.4.3	CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS.....	52
1.4.4	DETERMINACIÓN DEL SEXO.....	53
1.4.5	DIETA.....	54
1.4.6	REPRODUCCIÓN.....	54
1.4.7	TAMAÑO DE LA CAMADA.....	55

CAPITULO II

2.	PARTE EXPERIMENTAL.....	57
2.1	LUGAR DE INVESTIGACIÓN.....	57
2.2	MATERIALES EQUIPOS Y REACTIVOS.....	57
2.3	TÉCNICAS Y MÉTODOS.....	60
2.3.1	CONTROL DE CALIDAD DROGA CRUDA.....	60
2.3.1.1	DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD.....	61
2.3.1.1.1	MÉTODO GRAVIMÉTRICO.....	61
2.3.1.2	DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES.....	61
2.3.1.3	DETERMINACIÓN DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA.....	63

2.3.1.4	DETERMINACIÓN DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO.....	64
2.3.2	TAMIZAJE FITOQUÍMICO.....	65
2.3.2.1	ENSAYO DE SUDAN.....	67
2.3.2.2	ENSAYO DE DRAGENDORFF.....	68
2.3.2.3	ENSAYO DE MAYER.....	68
2.3.2.4	ENSAYO DE WAGNER.....	68
2.3.2.5	ENSAYO DE BALJET.....	69
2.3.2.6	ENSAYO DE BORNTRAGER.....	69
2.3.2.7	ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD.....	70
2.3.2.8	ENSAYO DE CATEQUINAS.....	71
2.3.2.9	ENSAYO DE RESINAS.....	71
2.3.2.10	ENSAYO DE FEHLING.....	71
2.3.2.11	ENSAYO DE LA ESPUMA.....	72
2.3.2.12	ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO.....	73
2.3.2.13	ENSAYO DE SHINODA.....	73
2.3.2.14	ENSAYO DE ANTOCIANIDINAS.....	74
2.3.2.15	ENSAYO DE MUCÍLAGOS.....	74
2.3.2.16	ENSAYO DE PRINCIPIOS AMARGOS Y ASTRINGENTES.....	74
2.3.3	PARÁMETROS DE CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE LA DROGA VEGETAL.....	75
2.3.3.1	MÉTODO PETRIFILM PARA LA DETERMINACIÓN DEL RECUENTO DE MICROORGANISMOS.....	75
2.3.4	OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS.....	77
2.3.4.1	PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	77
2.3.4.2	MÉTODO POR MACERACIÓN.....	77
2.3.4.3	CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO.....	78
2.3.5	CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	78
2.3.5.1	DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS....	78
2.3.5.1.1	DETERMINACIÓN DE OLOR.....	78
2.3.5.1.2	DETERMINACIÓN DEL COLOR.....	78
2.3.5.1.3	DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA.....	79
2.3.5.1.4	DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN.....	80
2.3.5.1.5	DETERMINACIÓN DEL pH DE EXTRACTOS Y TINTURAS.....	81
2.3.5.1.6	DETERMINACIÓN DE LOS SÓLIDOS TOTALES.....	82
2.3.6	CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	83
2.3.7	CUANTIFICACIÓN DE β -SITOSTEROL DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	85
2.3.8	EFEECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	86
2.3.8.1	DISEÑO EXPERIMENTAL.....	86
2.3.8.1.1	ESQUEMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.....	89
2.3.9	EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	90
2.3.9.1	PROCEDIMIENTO.....	90

2.3.9.2	DISEÑO EXPERIMENTAL.....	91
2.3.10	ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.....	92
2.3.10.1	PROCEDIMIENTO EXTRACCION DE ORGANOS.....	92
2.3.10.2	PROCESAMIENTO DE LOS TEJIDOS -TECNICA HISTOLOGICA TINCION HEMATOXILINA.EOSINA.....	93

CAPITULO III

3.	RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	94
3.1	CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	94
3.1.1	DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD.....	94
3.1.1.1	MÉTODO GRAVIMÉTRICO.....	94
3.1.2	DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES, CENIZAS SOLUBLES EN AGUA Y CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO.....	95
3.2	PARÁMETROS DE CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE LA DROGA VEGETAL.....	97
3.3	CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO BLANDO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	98
3.3.1	TAMIZAJE FITOQUÍMICO.....	98
3.3.2	CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO BLANDO ALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	101
3.3.2.1	DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS....	101
3.3.2.2	DETERMINACIÓN DEL pH.....	101
3.3.2.3	DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA.....	102
3.3.2.4	DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN.....	102
3.3.2.5	DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES.....	103
3.4	CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	104
3.5	DETERMINACIÓN DE β -SITOSTEROL DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), POR EL MÉTODO DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)...	106
3.6	ACTIVIDAD HIPOLIPEMIANTE.....	107
3.6.1	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.....	107
3.7	TOXICIDAD AGUDA.....	121
3.7.1	EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	121
3.7.1.1	SIGNOS DE TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>).....	121
3.7.1.2	NÚMERO DE ANIMALES MUERTOS TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>), EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>).....	122
3.7.1.3	DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (<i>Rattus novergicus</i>), TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>).....	123
3.7.2	ESTUDIO HISTOPATOLOGICO A RATAS (<i>Rattus novergicus</i>).....	125

CAPITULO IV

4.	CONCLUSIONES.....	127
----	-------------------	-----

CAPITULO V

5.	RECOMENDACIONES.....	129
----	----------------------	-----

CAPÍTULO VI

6.	RESUMEN Y SUMMARY.....	130
----	------------------------	-----

CAPITULO VII

7.	BIBLIOGRAFÍA.....	134
7.1	REVISIÓN DE LIBROS.....	134
7.2	REVISIÓN DE INTERNET.....	138

CAPITULO VIII

8.	ANEXOS.....	143
----	-------------	-----

INTRODUCCIÓN

Los lípidos son un componente fundamental de la dieta, aportan la energía necesaria para desarrollar las actividades propias del organismo y las derivadas de la actividad física, son un componente importante en la estructura y funcionamiento de las células del organismo y además participan en la regulación metabólica de hormonas, vitaminas, prostaglandinas, etc. Sin embargo se convierte en un problema de salud cuando se encuentran en exceso.

Los cambios en los estilos de vida y dietario de la población mundial parecen ser responsables en el incremento observado de enfermedades metabólicas como dislipidemias, con demostrada incidencia en la generación de enfermedades como diabetes, hipertensión arterial, cerebro y cardiovasculares (infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, entre otras). (12)

Dietas con alto contenido en grasas saturadas y colesterol y, en menor medida, algunas alteraciones genéticas, son el origen de las altas concentraciones plasmáticas de lípidos observadas en la población ecuatoriana como también en otros países. Se estima que un 60% de la población mundial presenta riesgo cardiovascular elevado o muy elevado, producto de la obesidad, altos niveles de colesterol y un estilo de vida sedentaria. La Organización Mundial de la Salud y la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, proyectan para el año 2020 que las enfermedades crónicas no transmisibles representarán casi el 75% del total de defunciones, de las cuales un 71% de las defunciones serán atribuidas por cardiopatía isquémica y un 75% por accidentes cerebrovasculares. Es por esto que el reconocimiento de la hiperlipidemia como un factor de riesgo ha conducido al desarrollo de fármacos que disminuyan la concentración plasmática de lípidos. Por esta razón, se ha orientado el desarrollo de fitofármacos que permitan prevenir el desarrollo de estos trastornos metabólicos, de modo que sea posible revertir o enlentecer el progreso de ellos. (61)

Enfatizando lo anterior, el presente proyecto busca la comprobación de la acción farmacológica hipolipemiente de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*); este proyecto servirá para estudios posteriores del vegetal así también como producción de fitofármacos.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 LÍPIDOS

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

Los lípidos son un componente fundamental de la dieta, aportan la energía necesaria para desarrollar las actividades propias del organismo y las derivadas de la actividad física. Los lípidos representan la reserva energética del organismo (alrededor de 100.000 kilocalorías para un adulto de peso medio). Son almacenados en forma de tejido graso, cuyo catabolismo puede producir acetona y ácido hidroxibutírico en caso de deficiencia en el metabolismo de los glúcidos (carencia de oxalacetato proveniente de la glucólisis). Además participan en la regulación metabólica (hormonas, vitaminas, prostaglandinas, etc.) y son también importantes componentes de las membranas biológicas (fosfolípidos y esteroides). (12)

1.1.1 FUNCIÓN DE LOS LÍPIDOS

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

1.1.1.1 FUNCIÓN ESTRUCTURAL

Los lípidos son componentes fundamentales de todos los organismos, constituyen en promedio el 10% del peso de todos los seres vivos, son un componente importante de todas las membranas celulares y subcelulares (mitocondrial, nuclear, vacuolar, lisosomal, etc.) El tejido adiposo desempeña importantes funciones de relleno, amortiguadoras y de sostén; actúan como aislante térmico y lubricante y morfogenético sexual y como tejido conectivo. (54)

1.1.1.2 FUNCIÓN ENERGÉTICA

La función más importante de los lípidos es la energética; se ha calculado que en promedio el 40% de las calorías que utiliza el organismo proviene de los lípidos. Obviamente el tejido adiposo tiene como una de sus funciones más importantes la de actuar como material de reserva energética. (54)

1.1.1.3 FUNCIÓN DE TRANSPORTE

Sirven también como un eficaz vehículo de sustancias liposolubles como vitaminas y hormonas y en esa forma regulan la actividad metabólica. Son además importantes en el transporte de materiales alimenticios como lipoproteínas. (54)

1.1.2 PRINCIPALES LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Los principales lípidos del plasma humano son:

- Colesterol.
- Ésteres del colesterol.
- Triglicéridos.
- Fosfolípidos.
- Ácidos grasos no esterificados (AGNE). (4)

1.1.2.1 COLESTEROL

El colesterol es un alcohol esteroide no saturado. Es un importante componente estructural de las membranas celulares y un precursor para la biosíntesis de los ácidos biliares y las hormonas esteroideas. Los dos tercios del colesterol en plasma están esterificados con cadenas largas saturadas y ácidos grasos no saturados, y un tercio existe en forma de colesterol no esterificado. En los seres humanos, del 60 al 70% del colesterol es transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL), del 20 al 35%, por lipoproteínas de alta densidad (HDL) y del 5 al 12%, por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). (4)

1.1.2.2 TRIGLICÉRIDOS (TRIACILGLICEROL)

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

forma de quilomicrones y VLDL, pero están también presentes en cantidades menores en LDL y HDL. (4)

1.1.2.3 FOSFOLÍPIDOS

Los fosfolípidos son ésteres de la glicerina que contienen dos grupos grasos acil y un ácido fosfatídico. Los fosfolípidos principales del plasma son la esfingomielina, la lecitina y las cefalinas. Los fosfolípidos constituyen alrededor del 25% de la masa de LDL (lecitina: esfingomielina = 2:1) y alrededor del 30% de la masa de HDL (lecitina: esfingomielina = 5:1). (4)

1.1.2.4 ÁCIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS (AGNE)

Los AGNE son una fuente muy importante de energía. Cuantitativamente representan una fracción muy pequeña de lípidos totales del plasma. Sin embargo, cada día son transportados en el plasma varios gramos de los AGNE de rápida renovación formando complejos con la albúmina. (4)

1.1.3 LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

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

Los lípidos son transportados en el plasma en forma de complejos macromoleculares denominados lipoproteínas. Estas se clasifican según su movilidad electroforética (alfa, beta o prebeta) o su peso específico alto (HDL), bajo (LDL) o muy bajo (VLDL). (12)

1.1.3.1 COMPOSICION DE LAS LIPOPROTEINAS

1.1.3.1.1 FRACCIÓN LIPÍDICA

Colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. (58)

1.1.3.1.2 APOLIPOPROTEÍNAS

Las apolipoproteínas (Apo), son los componentes proteicos de las lipoproteínas. La apolipoproteína B es el principal componente proteico de las LDL y las VLDL. (58)

1.1.4 TIPOS DE LIPOPROTEÍNAS

1.1.4.1 LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL)

(High-Density Lipoproteins, α -lipoproteínas). Formadas por fosfolípidos y apolipoproteínas A. Normalmente, las HDL representan del 20% al 25% del colesterol total y su concentración es inversamente proporcional al riesgo de aterogénesis. Si el colesterol total es bajo, la concentración de HDL suele estar descendida y pierde su significación clínica.

Las lipoproteína de alta densidad (HDL), captura ácidos grasos y colesterol para llevarlos al hígado y éste los metabolice o los reutilice. (12)

1.1.4.2 LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDAD INTERMEDIA (IDL)

(Intermediary-Density Lipoproteins). Proviene de la degradación de los triglicéridos (remanentes) en los vasos por la acción de la lipoproteína-lipasa fijada al endotelio vascular y forman la banda beta ancha del lipidograma. (12)

1.1.4.3 LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL)

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

$LDL = \text{colesterol total} - HDL - 1/5 \text{ triglicéridos. (12)}$

1.1.4.4 LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL)

(Very Low-Density Lipoproteins, lipoproteínas prebeta). Están formadas por triglicéridos (75%) y colesterol (25%). Son sintetizadas en el hígado y transportan el colesterol hepático hacia la periferia. Penetran en el interior de las células donde dejan su colesterol después de la degradación. (12)

1.1.4.5 QUILOMICRONES

Partículas lipídicas gruesas, ricas en triglicéridos (exógenos), sin carácter aterogénico. Son sintetizados en el yeyuno y sólo están presentes en el período posprandial. Transportan los lípidos de origen alimentario por los linfáticos y después por la circulación. El aumento de quilomicrones y VLDL confiere al plasma un aspecto lechoso. (12)

1.1.5 METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

1.1.5.1 DIGESTIÓN DE LOS LÍPIDOS

La hidrólisis de los lípidos de la dieta a ácidos grasos, monoglicéridos, colina, etc., tiene lugar, casi exclusivamente, en el duodeno y yeyuno; en esas regiones intestinales existe un pH ligeramente alcalino (por la secreción de bicarbonato pancreático), contiene sales biliares y son el lugar de actuación de las lipasas pancreáticas. En duodeno, las sales biliares emulsionan las grasas, lo que unido a los movimientos peristálticos intestinales, posibilita que las grandes gotas de grasa del quimo alimenticio se dispersen en pequeñas gotas; esto hace que aumente hasta 10.000 veces la superficie de exposición de las grasas a las lipasas que actúan en duodeno y yeyuno. Los lípidos parcialmente digeridos, todavía insolubles en agua, forman micelas estables, compuestas básicamente por ácidos grasos de cadena larga, monoglicéridos y ácidos biliares. Las micelas difunden por la superficie de las células mucosales del intestino y liberan sus materiales constitutivos con el fin de que sean absorbidos. Los productos más polares de la digestión, tales como ácidos grasos de cadena corta, iones fosfato, colina, etc., difunden a través del medio acuoso. En el ser humano, la mayor parte de los triglicéridos se hidrolizan en monoglicéridos (2-acilgliceroles) y ácidos grasos, aunque también se forma algo de glicerol libre. Los fosfolípidos son totalmente hidrolizados o quedan como lisofosfolípidos (fosfolípidos desprovistos del ácido graso del carbono 2 del glicerol). Asimismo, el colesterol se desesterifica. (57)

1.1.5.2 ABSORCIÓN DE LOS LÍPIDOS

El conjunto de ácidos grasos, monoglicéridos, iones fosfato, colesterol libre y otros elementos constitutivos de las grasas que se han formado en el proceso de digestión intestinal, se absorben por los enterocitos de la mucosa intestinal. La absorción se realiza por simple difusión, y transcurre, casi en su totalidad, en duodeno y yeyuno. Los ácidos biliares vertidos al intestino desde la vesícula biliar con el fin de emulsionar las grasas del quimo alimenticio, son reabsorbidos principalmente en las regiones más distales del intestino. (57)

Una vez en el interior de los citoplasmas de los enterocitos, los fosfolípidos y los ésteres del colesterol son resintetizados de nuevo; se unen con pequeñas cantidades de proteínas formando unos conglomerados lipídico-proteico, que reciben el nombre de quilomicrones, y que son vertidos al espacio extracelular, para pasar a continuación al sistema linfático. (57)

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

- a) Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, Very Low Density Lipoproteins), compuestas fundamentalmente por triglicéridos (con pequeñas cantidades de colesterol y fosfolípidos), unidos a diferentes tipos de proteínas. Las VLDL sintetizadas en el enterocito contienen menos colesterol que las producidas en hígado; estas últimas son las más abundantes.
- b) Lipoproteínas de baja densidad (LDL, Low Density Lipoproteins), provenientes de las VLDL, que se transforman en sangre en LDL al perder triglicéridos y proteínas, con lo que aumentan en densidad.
- c) Lipoproteínas de alta densidad (HDL, High Density Lipoproteins), que presentan una elevada relación proteínas-lípidos y una mayor cantidad de fosfolípidos que de colesterol y triglicéridos. (57)

1.1.5.3 TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS

1.1.5.3.1 VÍA EXÓGENA

En la pared intestinal, los triglicéridos y el colesterol alimentarios son incorporados a quilomicrones que atraviesan los linfáticos e ingresan en la circulación. Los quilomicrones contienen apolipoproteínas que, al activar la lipoproteína-lipasa en los capilares, liberan los ácidos grasos y los monoglicéridos incorporados a los quilomicrones. Los ácidos grasos atraviesan las células endoteliales y son almacenados en los adipocitos. Los quilomicrones residuales y el colesterol que contienen son reabsorbidos por el hígado. (12)

1.1.5.3.2 VÍA ENDÓGENA

Los triglicéridos y el colesterol sintetizados por el hígado son transportados en la circulación por las VLDL. Las apolipoproteínas que las recubren dirigen a las VLDL hacia los tejidos donde, al activar la lipoproteína-lipasa, liberan los triglicéridos. Las VLDL residuales regresan al hígado y son transformadas en LDL, que transportan el colesterol hacia los tejidos extrahepáticos (músculos, riñón, corteza suprarrenal). El colesterol no esterificado pasa de los tejidos al plasma y es incorporado a las HDL, que aseguran su regreso al hígado. (12)

1.1.5.3.3 TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL

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

Por este motivo es necesaria la existencia de algún mecanismo que permita la eliminación del exceso de colesterol celular y concretamente su transporte hacia el hígado que es el único tejido capaz de eliminar netamente al colesterol del organismo. Este sistema de transporte “reverso” de colesterol es el que realiza la familia de lipoproteínas que conocemos con el nombre de HDL. (16)

TABLA N° 1. TRANSPORTE DE LÍPIDOS

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

FUENTE: <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-humana-2011-g367/material-de-clase/bloque-tematico-5.-fisiologia-del-aparato/tema-6.-digestion-y-absorcion/tema-6.-digestion-y-absorcion>

1.1.5.4 ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS

Los quilomicrones y las VLDL se unen a las lipoproteínlipasas de la membrana plasmática de las células de músculo y tejido adiposo, fundamentalmente. De nuevo, los triacilgliceroles se degradan por una lipoproteínlipasa a ácidos grasos y monoacilglicerol para ser incorporados a las células. El glicerol se transporta al hígado o al riñón. En las células de músculo y tejido adiposo se resintetizan los triacilgliceroles y se almacenan. La composición de la grasa almacenada, es decir su proporción relativa en mono, di o triacilgliceroles y el tipo de ácido graso que contienen, depende del organismo. La transformación de las grasas de la dieta en las grasas características de cada organismo la realiza el hígado. (59)

1.1.6 COMPONENTES DEL PERFIL LIPÍDICO

Los lípidos provenientes de la dieta, sintetizados por el hígado o liberados por el tejido adiposo, deben ser trasladados hasta los tejidos que necesiten emplearlos, como los lípidos son insolubles en agua, el problema de cómo transportarlos se resuelve asociándolos con apolipoproteínas para constituir lipoproteínas. Existen 5 clases de lipoproteínas: quilomicrones, VLDL, IDL, LDL y HDL que junto al colesterol y triglicéridos forman el llamado perfil lipídico. (52)

TABLA N° 2. PERFIL LIPÍDICO

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

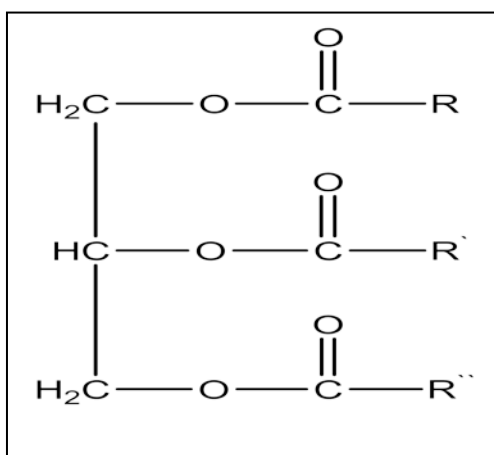
FUENTE: <http://www.intermedicina.com/Avances/Clinica/ACL82.htm>

1.1.7 COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS

Los dos tipos más importantes de lípidos circulantes en la sangre son los triglicéridos y el colesterol. Su origen proviene de la alimentación y de la síntesis por parte del hígado. Ambos tipos cumplen diferentes misiones fisiológicas en el organismo, especialmente de tipo estructural y energético, pero cuando su producción es excesiva o su metabolismo deficiente la consiguiente acumulación puede constituir un importante factor de riesgo para el desarrollo de hiperlipidemia. (43)

1.1.7.1 TRIGLICÉRIDOS (TRIACILGLICEROL)

Los triglicéridos son el resultado de la esterificación de los tres grupos alcohólicos del glicerol con sendas moléculas de ácido grasos. Suponen una importante fuente de energía, en especial en los periodos de ayuno. (22)



FUENTE: <http://www.medicinapreventiva.com.ve/laboratorio/trigliceridos.htm>

FIGURA N° 1. MOLÉCULA DE TRIGLICÉRIDO

Forman parte de las lipoproteínas y se dividen en:

- a) Exógenos: son los que le suministramos al organismo al ingerir grasas saturadas, son vehiculizados por los quilomicrones.
- b) Endógenos: son los que fabrica el hígado en su proceso fisiológico al degradar los triglicéridos exógenos, son vehiculizados fundamentalmente por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son sobre todo de origen hepático.

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

Toda lipoproteína tiene triglicéridos, pero éstos son más abundantes en los quilomicrones y en la fracción VLDL, que representa aproximadamente la quinta parte de los triglicéridos totales. (14)

1.1.7.1.1 FUNCIONES DE LOS TRIGLICÉRIDOS

Los triglicéridos son las principales sustancias energéticas del organismo. (43)

1.1.7.1.2 METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS

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

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

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

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

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

La circulación sanguínea transporta a los triglicéridos con ayuda de los quilomicrones (son lipoproteínas que están presentes por poco tiempo después de una comida y

desaparecen en dos horas en las personas normales) a todo el organismo y deja a los ácidos grasos en varios tejidos especialmente el adiposo y los músculos, el hígado absorbe a los restantes que desaparecen en la sangre en dos o tres horas, los triglicéridos sobrantes son resintetizados en el hígado y salen a la sangre con las lipoproteínas. (46)

1.1.7.1.3 BIOSÍNTESIS DE LOS TRIGLICÉRIDOS

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

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

La síntesis de triglicéridos difiere según los tejidos:

En hígado: El glicerofosfato se origina a partir del glicerol, puesto que este órgano es rico en glicerina.

En tejido adiposo: El glicerofosfato y el acetyl CoA proceden del catabolismo glucídico. La insulina favorece este proceso, aumentando la síntesis de triglicéridos que, a su vez, está condicionada por la ingesta de alimento.

El tejido adiposo libera ácidos grasos en cantidad variables según las circunstancias.

En la célula intestinal: La mayoría de los triglicéridos se originan por la reesterificación de los monoglicéridos que se absorben desde la luz intestinal. (5)

1.1.7.1.4 VALORES DE REFERENCIA.

TABLA N° 3. VALORES DE REFERENCIA DE LOS TRIGLICÉRIDOS

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

FUENTE: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2006/sem50/pdf/edit5006.pdf>

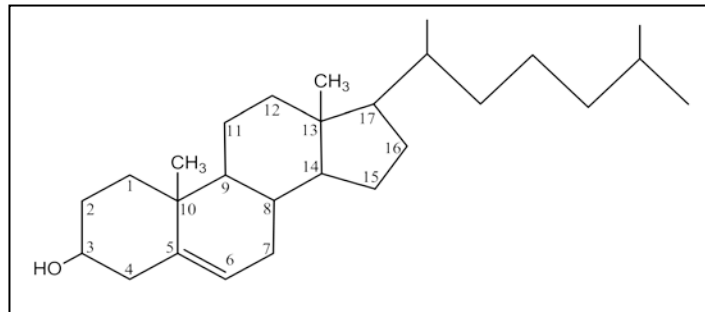
Para adultos sanos la concentración de Triglicéridos en el plasma es < 150 mg/dL. (43)

1.1.7.2 HIPERTRIGLICERIDEMIA

Pacientes Hipertrigliceridémicos son aquellos pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 200 mg/dL y concentraciones normales de colesterol (inferiores a 200 mg/dL). (11)

1.1.7.3 COLESTEROL

El colesterol se incluye dentro de una serie de sustancias, de gran importancia para el organismo, denominadas “Esteroides”. Los esteroides se caracterizan por presentar en su molécula un hidrocarburo cíclico denominado, ciclo-pentano-perhidrofenantreno o esterano. El colesterol presenta una cadena de 8 átomos de carbono en el Carbono 17.
(18)



FUENTE: <http://elprofedebiolo.blogspot.com/2010/01/estructura-y-composicion-de-la-membrana.html>

FIGURA N° 2. MOLÉCULA DE COLESTEROL

El colesterol es un elemento indispensable en la producción de esteroides, síntesis de hormonas femeninas (estrógenos) principal componente de la bilis, catalizador activo de intercambios celulares, interviene activamente en la síntesis de los andrógenos e indispensable en la formación de membranas celulares. Está integrado por 3 lipoproteínas denominadas según la densidad. VLDL (13%) (Very Low Density Lipoprotein) constituidas en un 52% por triglicéridos. Son materia prima para fabricar la fisiológica LDL (70%) (Low Density Lipoprotein). Por su baja densidad se deposita muy fácilmente en las capas íntimas arteriales y son las que forman la aterosclerosis. La HDL (17%) (High Density Lipoprotein). Conviene tenerla lo más elevada posible porque es la que interviene para remover la LDL de las arterias. (14)

VLDL + LDL + HDL = COLESTEROL		
13%	70%	17%

1.1.7.3.1 FUENTES DE COLESTEROL

Por lo general, el colesterol proviene de dos fuentes: exógena (dieta) y endógena (sintetizada dentro del organismo). El colesterol de la dieta es una fuente sustancial de colesterol total; puede contribuir hasta en un 20% a 40% del colesterol total del organismo. El intestino delgado es el sitio de captación de colesterol de la dieta. La síntesis endógena representa el 60% a 80% restante del colesterol. (6)

TABLA N° 4. TENOR DE COLESTEROL EN LOS ALIMENTOS

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

FUENTE: http://www.vive-saludable.com/salud/vive_colesterol_tabla1.pdf

1.1.7.3.2 FUNCIONES DEL COLESTEROL

Las tres principales funciones del colesterol son:

1. Sirve de elemento constitutivo de las membranas (paredes celulares, órganos en las células), sin las cuales un conjunto configurado como es el cuerpo humano no podría existir ni funcionar.
2. Es la sustancia de partida para distintas hormonas vitales de la corteza de las cápsulas suprarrenales, para las hormonas de las glándulas sexuales y las vitaminas (grupo de la vitamina D).
3. Es el elemento constitutivo del ácido biliar, sin el cual no podría tener lugar la digestión y absorción de las grasas nutritivas en el intestino delgado. (13)

1.1.7.3.3 ABSORCIÓN DE COLESTEROL

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

1. Colesterol de la bilis (colesterol biliar), en un 50%
2. Colesterol de la dieta (exógeno), en un 31%
3. Colesterol de las células epiteliales descamadas de la pared intestinal durante el recambio celular normal, en un 19%

Del total de colesterol disponible para absorción, 50% se absorbe a través de la pared intestinal y 50% se excreta en las heces.

El mecanismo mediante el cual el colesterol es absorbido del intestino es complejo y sólo se comprende parcialmente. Los estudios sugieren que el colesterol es emulsionado por las sales biliares, empacado en micelas y transferido al borde en cepillo del intestino delgado. Luego ingresa a los enterocitos (células en la mucosa intestinal). Una vez dentro de las células, el colesterol es esterificado (unido a un ácido graso) mediante la acción de la enzima llamada Acil-Coenzima A: Colesterol Aciltransferasa (ACAT) y agrupado en quilomicrones. Estos quilomicrones se secretan en la linfa y posteriormente entran en la sangre. Al inhibir la absorción de colesterol a través de la pared intestinal, es decir, al aumentar la cantidad de colesterol excretado, se reducirá la cantidad de colesterol que entra en la sangre dentro de estos quilomicrones. (6)

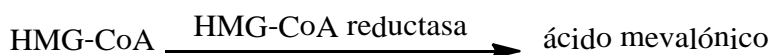
1.1.7.3.4 BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL

En el adulto el colesterol plasmático procede de dos fuentes:

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



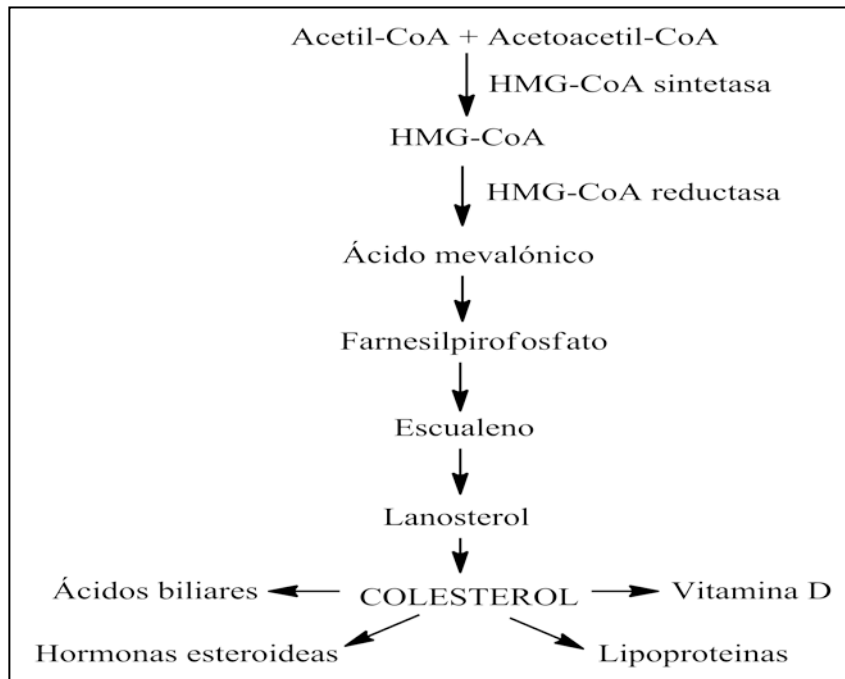
El paso siguiente es la formación del ácido mevalónico, proceso que está regulado por una enzima, la HMG-CoA reductasa, que cataliza dicho paso y controla la velocidad de biosíntesis del colesterol.



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



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



FUENTE: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2006/sem50/pdf/edit5006.pdf>

FIGURA N° 3. BIOSÍNTESIS ENDÓGENA DE COLESTEROL

Aproximadamente el 80% del colesterol endógeno se sintetiza en el hígado mediante la síntesis de novo a partir de acetyl-coenzima A. La velocidad de esta síntesis la determina la enzima Hidroximetilglutaril-Coenzima A reductasa (HMG-CoA-reductasa) formando Ácido mevalónico a partir de Hidroximetilglutaril-CoA. (18)

1.1.7.3.5 TRANSPORTE DEL COLESTEROL

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

La sangre utiliza lipoproteínas para transportar el colesterol a las células. Dos de las lipoproteínas más importantes son la lipoproteína de baja densidad (LDL) y la lipoproteína de alta densidad (HDL). (43)

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportan el colesterol a los distintos órganos del cuerpo. Cuando el colesterol se asocia a una lipoproteína de baja densidad (LDL) se le denomina *LDL*-colesterol (colesterol malo).

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) Captura ácidos grasos y colesterol para llevarlos al hígado y éste los metabolice o los reutilice. Cuando el colesterol se asocia a una lipoproteína de alta densidad (HDL) se le denomina *HDL*-colesterol (colesterol bueno). (43)-(46)

El colesterol total en sangre es la suma del colesterol transportado en las partículas de LDL, HDL y otras lipoproteínas. (43)

1.1.7.3.6 REGULACIÓN DEL COLESTEROL

Una alta ingesta de colesterol en los alimentos conduce a una disminución neta de la producción endógena y viceversa. Entre los reguladores, destacan los genes del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la hidroximetilglutaril CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa), la enzima limitante en la vía biosintética del colesterol. Además existe una regulación hormonal, el glucagón disminuye velocidad de síntesis de colesterol y la insulina aumenta la velocidad de síntesis del colesterol. (22)

1.1.7.3.7 EXCRECIÓN DEL COLESTEROL

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

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

La excreción de colesterol por vía biliar es la más importante y representa el 90% del total excretado. (22)

1.1.7.3.8 INGESTA RECOMENDADA DE COLESTEROL

La ingesta recomendada diaria de colesterol para una persona adulta sana es un máximo de 300 mg de colesterol al día. (43)

1.1.7.3.9 VALORES DE REFERENCIA.

TABLA N° 5. VALORES DE REFERENCIA DEL COLESTEROL TOTAL

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

FUENTE: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2006/sem50/pdf/edit5006.pdf>

Para adultos sanos se aconseja una concentración de colesterol plasmático < 200 mg/dL.
(43)

1.1.7.4 HIPERCOLESTEROLEMIA

Pacientes hipercolesterolémicos son aquellos pacientes con concentraciones de colesterol total superior a 200 mg/dL y concentraciones normales de triglicéridos (< de 150 mg/dL). (11)

1.1.7.5 HIPERLIPIDEMIAS

1.1.7.5.1 SINONIMIA

Hiperlipoproteinemias, dislipidemias, dislipoproteinemias. (12)

1.1.7.5.2 DEFINICIÓN

Enfermedades congénitas o adquiridas caracterizadas por aumento de los lípidos y de las lipoproteínas del plasma. (12)

En principio, se considera como hiperlipemia cualquier situación caracterizada por una concentración de colesterol superior a 200 mg/dl o de triglicéridos superior a 200 mg/dl. A partir de aquí, se hace necesario establecer algún tipo de clasificación. (11)

1.1.7.5.3 CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

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

TABLA Nº 6. CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON DE LAS HIPERLIPIDEMIAS ESENCIALES

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

FUENTE: vademécum clínico del diagnóstico al tratamiento

1.1.7.5.4 SÍNTOMAS DE LA HIPERLIPIDEMIA

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

1.1.7.5.5 DETECCIÓN DE LA HIPERLIPIDEMIA

Existen muchos tipos de lípidos las más conocidas son el colesterol y los triglicéridos que viajan unidas a diferentes proteínas. Los estudios de sangre para detectar hiperlipidemia incluyen la detección de los niveles de estas grasas y las proteínas a las que se unen. El estudio debe hacerse en sangre de preferencia con un ayuno de 12 horas. (51)

1.1.8 ANALIZADORES DE SOBREMESA, PORTÁTILES Y DOMÉSTICOS

Desde mediados de los años ochenta, se han introducido pequeños instrumentos de sobremesa, portátiles y relativamente baratos, con los cuales pueden medirse un cierto número de analitos, incluyendo el colesterol, triglicéridos y HDL-colesterol. Estos analizadores fueron originalmente diseñados para su uso en ambientes distintos al laboratorio, tales como la consulta del médico. También se han utilizado ampliamente en los programas de exámenes colectivos de colesterol llevados a cabo en lugares como centros comerciales, farmacias, congresos médicos y otras localizaciones no tradicionales. Más recientemente, se han desarrollado dispositivos de automedición desechables con barras de colores de fácil lectura para ser usados directamente por los consumidores. Generalmente, estos instrumentos son analizadores de “química seca”. Utilizan tiras o portaobjetos impregnados de reactivo, a los cuales se aplican de 10 μ L a 30 μ L de la muestra. Esta difunde por la zona impregnada de reactivo, disolviendo los reactivos y permitiendo que se realicen las reacciones enzimáticas. Las condiciones de la reacción son controladas por el analizador. Al terminar el período de incubación, una fuente de luz ilumina la tira y se mide la Reflectancia de la mezcla de reacción. Las

lecturas son convertidas en unidades de concentración y se exponen en una pantalla digital o en una cinta de papel. (17)

1.2 FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)



FUENTE: http://www.pronaturaleza.org/archivos/pdf/remedios_conplantasmedicinales.pdf

FOTOGRAFÍA N° 1. FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)

1.2.1 TAXONOMÍA

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Rosales

Familia: Moraceae

Tribu: Artocarpeae

Género: *Artocarpus*. (35)

Nombre científico: *Artocarpus altilis*

Nombres Comunes: “Árbol de pan” (BOLIVIA); “Árbol de pan”, “Fruta de pan” (COLOMBIA); “Fruta de pan” (ECUADOR); “Árbol del pan”, “Marure”, “Pan del árbol”, “Pandisho” (PERU); “Árbol del pan”, “Buen pan”, “Fruta de pan”, “Pan de año”, “Pan de ñame”, “Pan de palo”, “Pan de pobre”, “Pan de todo el año”, “Topan”, “Tupán” (VENEZUELA). (9)

1.2.2 ETIMOLOGÍA

Artocarpus, del griego artos = pan

karpos = fruto, aludiendo a su fruto comestible.

altilis, del latín altilis-e = engordar o alimentar, el cual se refiere a sus frutos.

El nombre de esta planta alude al uso que se da a su fruto, empleado como sustituto del pan en muchos países tropicales. (15)

1.2.3 ASPECTOS GENERALES

El árbol del pan (*Artocarpus altilis*) es una planta perenne, originaria de las Islas del Pacífico, que en muchas regiones tropicales del mundo constituye una fuente de energía y minerales para la alimentación humana y de muchos animales domésticos. (1)

En la actualidad este árbol se encuentra difundido por todos los continentes en grandes y pequeñas poblaciones. Existen dos variedades de árbol del pan, una con semilla y la otra que carece de ésta y sólo se compone de una masa suave y blancuzca, aunque Chandler (1967) plantea que se han descrito unas 31 variedades (Clonales), algunas con un pequeño número de semillas producidas, en Tahití y otras 27 variedades con nombres peculiares que al parecer se cultivaron en otros tiempos pero que hoy no se pueden encontrar.

Con las navegaciones europeas por el Mar del Sur en el siglo XVII, se transportaron especies sin semilla de Tahití a Jamaica y San Vicente, de Tonga a la Martinica y a la Guayana Francesa, a través de las Islas Mauricio. Estas variedades polinesias se

difundieron más tarde por el Caribe, América Central, América del Sur, África tropical, Madagascar, las Maldivas, las Seychelles, Sri Lanka, el norte de Australia y el sur de La Florida. En estas zonas es donde se encuentran las mayores plantaciones. (34)

1.2.4 GENÉTICA

El árbol del pan está genéticamente diversificado, sobre todo las variedades con semilla del oeste del Pacífico y sus híbridos (con el *Artocarpus mariannensis*) en Micronesia. Una buena parte de las variedades polinesias triploides son genéticamente idénticas, pero morfológicamente diferentes. Estas variedades polinesias triploides tienden a adaptarse mal a las condiciones de los atolones, mientras que los híbridos, con o sin semilla, se adaptan mejor. (38)

1.2.5 VARIEDADES CONOCIDAS

Se pueden encontrar cientos de variedades en las islas del Pacífico que son clonadas por la propagación vegetativa. Algunas variedades tienen una gran distribución en Oceanía, como el maopo en Samoa y en Tonga. Las otras se encuentran más localizadas en islas o archipiélagos específicos. El maopo no tiene semillas, y el fruto mide de 16 a 26 cm de largo y de 16 a 18 cm de ancho, es ovalado con una pulpa cremosa y blanca. Puede pesar entre 2 y 3,5 kg. El maopo puede llegar a medir 15 m de altura y la madera es utilizada en la construcción de viviendas en Samoa.

Otra variedad de la Polinesia es el ma'afala. Es un árbol de poca altura (10 m) y de hojas más pequeñas, diseccionadas entre 3 y 5 parejas de lóbulos. El fruto es ovalado u oblongo, con pulpa blanca, y mide 12-16 cm de largo y 10-13 cm de ancho. Pesa entre 600 g y 1 kg. El fruto puede contener varias simientes o puede no contener ninguna.

Finalmente, el mein iwe, establecido en los Estados Federados de Micronesia, con hojas de 3 a 4 lóbulos, tiene unos frutos redondos u ovalados de pulpa blanca y sin semillas, y mide de 12 a 21 cm de largo y de 12 a 16 metros de ancho. El fruto puede pesar entre 880 g y 2,2 kg. (38)

1.2.6 DATOS AMBIENTALES

1.2.6.1 CLIMA

La especie, estrictamente tropical, se desarrolla sobre todo en las zonas de clima húmedo y caluroso, con temperatura media anual de 26 a 27°C y precipitación pluvial de 1.700 a 3.300 mm/año, altitudes de hasta 600 msnm. (15)-(49)

1.2.6.2 SUELO

No es muy especial en cuanto a las exigencias de suelo, excepto que su desarrollo es más numeroso y rápido en limos arenosos, profundo, fértil, bien drenados. (25)-(49)

1.2.7 CULTIVO

1.2.7.1 ÉPOCA DE SIEMBRA

En cualquier época del año, pues es una especie rústica de fácil arraigo. (49)

1.2.7.2 ESPACIAMIENTO

Distanciamiento de 8 m * 8 m o 10 m * 10 m. (49)

1.2.7.3 PROPAGACIÓN

Mediante semilla sexual, hijuelos, estacas de tallo y raíz. A las semillas hay que cubrirlas con tierra para su germinación que se presenta aproximadamente a los 10 días. El trasplante se realiza aproximadamente a los 6 meses de la siembra, cuando el plantón alcanza una altura de 40 cm. (49)

1.2.7.4 ÁRBOL DEL PAN EN CULTIVO ASOCIADO

Se puede cultivar asociado a cacao, café, gandul, plátano y otros cultivos. Este árbol comienza a dar frutos a partir de los 3 a 5 años y posee una longevidad de hasta 80 años.

Se recomienda evitar suelos encharcados para la siembra de árbol del pan, por cuanto se corre el riesgo que los árboles sean afectados por un marchitamiento descendente. Los cultivos asociados no deben ser muy densos, ya que hay riesgo de que los frutos sean afectados por el hongo *Rhizopus artocarpus*, el cual lo ataca cuando hay mucha sombra a su alrededor. Los frutos pueden almacenarse en bolsas de polietileno a temperaturas de 12°C en nevera, por espacio de 20 días sin mostrar deterioro. (2)-(3)

1.2.8 COSECHA

1.2.8.1 PARTES APROVECHADAS

hoja, látex, raíz y semilla. (49)

1.2.8.2 COSECHA

Se realiza mediante recolección manual de los frutos caídos en el suelo, entre octubre y abril. La producción comienza a los 5 años, puede producir hasta 11 t/ha/año de frutos para una densidad de 100 árboles/ha, el látex se puede aprovechar desde los 4 años. La raíz y las hojas se pueden cosechar según las técnicas indicadas para su cosecha. (49)

1.2.9 CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS

1.2.9.1 DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Árbol monoico de 20 a 30 m de alto, ramificado, exuda savia lechosa, copa más o menos frondosa y redondeada. Hojas amplias, lobulares, alternas, de ovaladas a elípticas, de color verde oscuro, superficie áspera, divididas en 7 a 11 lóbulos, de ápice agudo, de 30 a 80 cm de largo y 25 a 40 cm de ancho. Inflorescencias masculina con centenares de flores amarillentas, soldadas, constituidas por un perianto tubular; la femenina subglobosa, con pedúnculo relativa mente corto, el receptáculo presenta centenares de flores con periantos soldados en la parte media. Fruto sin carpo globoso de hasta 30 cm de diámetro y hasta 4 kg de peso, superficie externa cubierta de placas polizonales. Semillas en promedio de 60 por fruto de 2 cm, existiendo variedades sin semilla. (64)

1.2.9.1.1 HOJAS

Es un árbol que mantiene las hojas todo el año, aunque en zonas muy secas las pierden temporalmente, son bien divididas (con lóbulos), son alternas, se agrupan al final de la rama, tiene de 7 a 11 lóbulos y estos llegan casi hasta el nervio medio, en la parte basal de la copa miden 63 x 45 cm y en la parte superior de la misma, miden 47 x 36 cm. Como promedio; presentan vellosidad (pubescencia) en la nerviación, por su parte superior. La parte inferior de la hoja es de color verde oscuro brillante, con nerviación amarilla. (30)

1.2.9.1.2 FLORES

El árbol de pan presenta flores masculinas y femeninas separadas, pero presentes en el mismo árbol. La flor femenina es una cabezuela redondeada de 5 cm de diámetro que dura 27 días para formarse totalmente, pero permanece apta para fecundar sólo 16 días. La flor masculina es de forma alargado de 20 x 3 cm, el cual necesita 35 días para formarse y caer del árbol, pero presenta una madurez sexual de sólo 72 horas. (7)-(28)

1.2.9.1.3 FRUTOS

El árbol del pan sin semillas presenta algunas variaciones: el tipo Barbacoas Nariño (Colombia), por ejemplo, es redondo, liso, de 18 x 16,5 cm. El Jamaica y el Providencia (Colombia), es redondo, liso, de 16 cm de diámetro. El San Andrés (Colombia), es ovoide, agujoneado, de hasta 21 x 17 cm. El peso promedio por fruto es de 1,5 kg.

El árbol del pan con semillas tiene agujones, un peso promedio de 1,3 Kg, un tamaño de 1 7 x 15,5 cm y un número promedio de 64 semillas; su forma es más ovoide. Del peso total del fruto, el 49% es semilla, 21% cáscara, 21% pulpa y el 9% es corazón. (37)

TABLA N° 7. COMPOSICIÓN DE LA FRUTA DE PAN

Agua	77,30 %
Energía	81,00 Kcal.
Proteína	1,30 g
Grasa	0,50 g
Carbohidratos	20,10 g
Ceniza	0,80 g
Calcio	27,00 mg
Fósforo	33,00 mg
Hierro	1,90 mg
Tiamina	0,10 mg
Ribofavina	0,06 mg
Niacina	0,70 mg
Vitamina C	29,00 mg
Vitamina A	4,00 mcg
Colesterol	0,00 mg
Potasio	490,00 mg
Sodio	2,00 mg
Zinc	0,12 mg

FUENTE: Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá 2006

1.2.9.1.4 LAS SEMILLAS

Las semillas tienen una forma plano convexa y un tamaño de 3,5 x 2,5 cm; posee dos cutículas o cascarillas protectoras, una externa leñosa y una interna apergaminada y delgada.

El peso promedio por semilla es de 8,5 g. Del peso total de la semilla, el 75% es parte comestible y el 25% restante es cáscara o cutícula. El número de semillas por kilo es de 120 aproximadamente. (37)

TABLA N° 8. COMPOSICIÓN NUTRICIONAL DE LA SEMILLA DE PAN

Agua (g)	56,67
Proteína (g)	8,8
Carbohidratos (g)	26,6
Grasa (g)	6,1
Fibra (g)	1,8
Ceniza (g)	1,6

FUENTE: Sisa 2006

1.2.9.1.5 MADERA

La madera es rosada, cremosa, liviana, con una densidad de 600 kg/m³ y contiene un exudado blanco que al igual que la madera posee innumerables aplicaciones en la agroindustria. (31)

1.2.10 CONDICIONES DE CRECIMIENTO

El árbol del pan presenta un sistema de raíces superficial y unas hojas bastante anchas; estas características describen una especie apta para ambientes húmedos con 70 a 80 % de humedad relativa, en climas estacionales secos, se debe cultivar asociado y con una densidad de plantación de 8 x 8 m, lo cual favorece el aprovechamiento masivo de materia orgánica en descomposición. Requiere de más sombra en sus primeras etapas de desarrollo que en su fase adulta. En regiones con lluvias mayores de 1500 milímetros anuales se recomienda plantarlo a una distancia no menor de 10 x 10 m entre árboles. (20)

1.2.11 COMPOSICIÓN QUÍMICA Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

1.2.11.1 COMPOSICIÓN QUÍMICA

De la corteza de la raíz se aislaron: beta-sitosterol, cudraflavona A, un éster triterpenoide, acetato de lupeol, una nueva piranodihidroxibenzoxantona (la artomunoxantentriona). Previamente se reportaron los prenilflavonoides cicloartomunina y dihidrocicloartomunina, y cicloartomunoxantona. También de la corteza de la raíz se obtuvo una artomunoxantotriona-epóxido, un compuesto realmente novedoso. En el extracto acetónico de la raíz se aislaron: ciclomulberrina, tres piranoflavonoides (ciclocommunol, ciclocommunina, dihidroisocicloartomunina).

De troncos se aislaron 3 prenilflavonas: isociclomulberrina, isociclomorusina y cicloaltilisina; y tres flavonoides: ciclomurusina, ciclomulberrina y engelitina. Otros compuestos químicos: Lectina AAA (en semillas); cicloartanos y alfa-amyrina (triterpenos en frutos); artoninas E y V (flavonoides en raíz). (60)

1.2.12 USO MEDICINAL

El árbol del pan ha sido muy utilizado para aliviar, entre otras, las siguientes dolencias: diabetes, colesterol, quemar grasa, antiasmático, antidiarreico, antihelmíntico, conjuntivitis, dolor de oído, eliminación de verrugas, extracción de espinas, forúnculos, hongos bucales, neutralizador de venenos, tensión arterial. (37)-(65)

1.2.12.1 RECETAS Y POSOLOGÍA

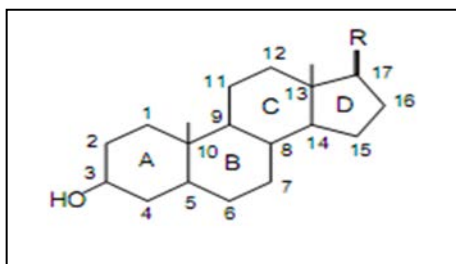
- Antiasmático: Hojas en infusión, una taza en la mañana por 3 días.
- Antidiarreico; Látex obtenido de la base del tronco o tallo diluido en una cucharada de agua lluvia.
- Antihelmíntico: La carnosidad del fruto viche en infusión.
- Conjuntivitis: Yemas foliares maceradas en un pañuelo limpio, presionando y goteando sobre el ojo.
- Diabetes: Infusión de hojas.
- Dolor de oído: El jugo, extraído por maceración de 4 hojas jóvenes, se gotea en el interior del oído.
- Eliminación de verrugas: Aplicación de látex sobre el mezquino o verruga.
- Extracción de espinas: Látex colocado en algodón a manera de vendaje para atrapar y extraer sin dolor la espina.
- Forúnculos: El látex se coloca sobre el nacido o forúnculo para madurarlo y aliviar el dolor.
- Hongos bucales: Hojas de árbol del pan maceradas, con óxido de hierro.
- Neutralizador de venenos: En especial, por consumo de pescado pasado; se mastican 5 hojas de árbol del pan.
- Tensión arterial: Para bajar la tensión arterial se toma la decocción de hoja de árbol del pan con un cuarto de ajo. (37)

1.3 ESTEROLES VEGETALES

Los esteroides vegetales o fitoesteroides son esteroides derivados de plantas con estructuras similares y funciones análogas al colesterol de los vertebrados. (23)

Como sabemos, el colesterol es el esteroide predominante en animales y desempeña importantes funciones en el organismo: es el precursor de la síntesis de diversas hormonas esteroideas, sirve para estabilizar las membranas celulares y, en forma de ésteres de colesterol (usualmente asociados con triacilglicéridos), participan en los procesos de transporte/almacenamiento de lípidos. Las membranas de las plantas contienen poco o nada de colesterol, pero presentan varios tipos de esteroides vegetales. En general se cree que estas sustancias actúan como componentes estructurales de las membranas vegetales a la vez que sirven de intermediarios para la biosíntesis de celulosa y numerosos productos vegetales secundarios, como los alcaloides, entre otros. (27)-(29)

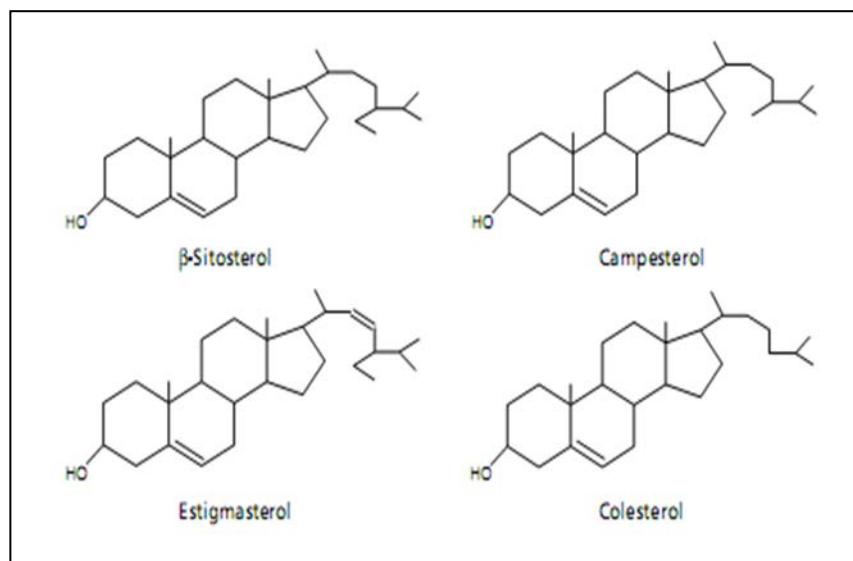
Los esteroides contienen un núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno y presentan un grupo hidroxilo en el carbono 3. La mayoría de los esteroides naturales poseen una cadena lateral (R) de 8 a 10 átomos de carbono y un doble enlace en el carbono 5. Los distintos esteroides solo difieren en su cadena lateral y sin embargo, presentan grandes diferencias en sus acciones biológicas en el organismo humano. (50)



FUENTE: http://scholar.google.com/ec/scholar?start=20&q=beta+sitosterol&hl=es&lr=lang_es&as_sdt=0

FIGURA N° 4. ESTRUCTURA QUÍMICA GENERAL DE LOS ESTEROLES

Se han descrito más de 200 tipos diferentes de esteroides vegetales en diferentes especies de plantas, siendo el más abundante el sitosterol o β -sitosterol, seguido por el campesterol y el estigmasterol, que constituyen el 95% del total de los fitoesteroides de la dieta. (26)



FUENTE: http://scholar.google.com.ec/scholar?start=20&q=beta+sitosterol&hl=es&lr=lang_es&as_sdt=0

FIGURA N° 5. ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE ALGUNOS ESTEROLES VEGETALES Y EL COLESTEROL

1.3.1 PROPIEDADES FÍSICAS

La gran mayoría de esteroides conocidos son sólidos cristalinos incoloros, solubles en solventes orgánicos relativamente apolares (Cloroformo, Benceno, etc.), menos solubles en alcoholes de bajo peso molecular, y que funden sin descomponerse (En forma libre o esterificada). Presentan además actividad óptica debido a los carbonos asimétricos que poseen. Los esteroides se pueden recrystalizar en metanol caliente o en la mezcla metanol-tetrahidrofurano 10:1, formando cristales en forma de agujas brillantes incoloras. (47)

1.3.2 EFECTOS DE LOS ESTEROLES VEGETALES SOBRE EL METABOLISMO DEL COLESTEROL: MECANISMOS DE ACCIÓN

Los fitoesteroles tienen un efecto marcado en la disminución del colesterol total en el organismo, ya que reducen las concentraciones del colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el del plasma.

Se calcula que la ingesta diaria de alimentos ricos en estas sustancias reduce (por disminución en la absorción intestinal) en un 10 % aproximadamente, el colesterol-LDL en sangre o “colesterol malo”, al tiempo que no actúa disminuyendo el colesterol-HDL o “colesterol bueno”.

La absorción del colesterol en el intestino ocurre en tres etapas:

1. Solubilización: El colesterol penetra en las micelas mixtas, que lo transportan hasta las células mucosales del intestino.
2. Difusión: El colesterol pasa de las micelas mixtas hacia las células mucosales.
3. Esterificación: El colesterol es esterificado antes de su incorporación en los microcilones.

El colesterol se absorbe hasta un 50 % en el intestino, sin embargo, los esteroides se absorben en muy poca proporción: 10 a 15 % para el campesterol, 4 a 7 % para el β -sitosterol.

La reducción de la absorción de colesterol en el intestino por los fitoesteroides, ocurre principalmente en la primera fase, es decir, la de solubilización y se produce por dos vías

fundamentales, ambas causadas por la similitud en las propiedades físico-químicas entre el colesterol y los fitoesteroles:

- La coprecipitación del colesterol con los fitoesteroles. Al aumentar la concentración de esteroides vegetales y alcanzar un nivel crítico, disminuye la solubilidad y coprecipitan el colesterol y los fitoesteroles. Ambos, el colesterol y los fitoesteroles en estado libre son poco solubles en las grasas y micelas y, de hecho, limitan sus respectivas solubilidades. El colesterol en su forma cristalina no es absorbido.
- Las micelas son estructuras con propiedades detergentes, que solubilizan los lípidos en el intestino delgado. La competencia que se establece entre los fitoesteroides y el colesterol para la solubilización de este en las micelas intestinales que intervienen en su absorción, provoca que al aumentar la cantidad de fitoesteroides haya cada vez menos colesterol en las micelas y, por tanto, disminuye su absorción. (50)

1.3.3 FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

Los fármacos hipolipemiantes o normolipemiantes disminuyen la concentración sanguínea de colesterol total, de colesterol LDL y/o de triglicéridos; algunos pueden aumentar la concentración sanguínea de colesterol HDL. (12)

1.3.3.1 CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE

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

- Atorvastatina
- Fluvastatina
- Lovastatina
- Pravastatina
- Simvastatina

2. *Fibratos*

- Bezafibrato
- Binifibrato
- Fenofibrato
- Gemfibrozilo

3. *Moléculas fijadoras de ácidos biliares*

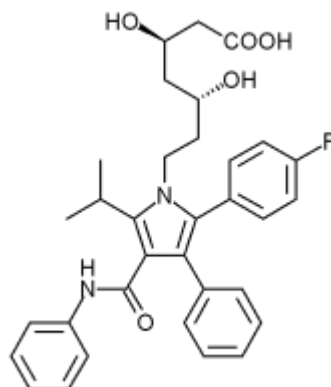
- Colestiramina
- Colestipol

4. *Ácido nicotínico y compuestos relacionados*

- Piricarbato

5. *Probucol. (33)*

1.3.4 ATORVASTATINA



FUENTE: <http://es.scribd.com/doc/22561362/Estructuras-Quimicas-de-Medicamentos-Heterociclicos>
FIGURA N° 6. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ATORVASTATINA

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

FÓRMULA: C₃₃H₃₅N₂FO₅

PESO MOL: 558,64 g/mol. (48)

1.3.4.1 DESCRIPCIÓN

Agente que reduce los lípidos séricos.

Reductor del colesterol y los triglicéridos.

Inhibidor de la HMG CoA reductasa (Hidroximetilglutaril-Coenzima A). (8)

1.3.4.2 CATEGORÍA FARMACÉUTICA

Estatina

1.3.4.3 INDICACIONES

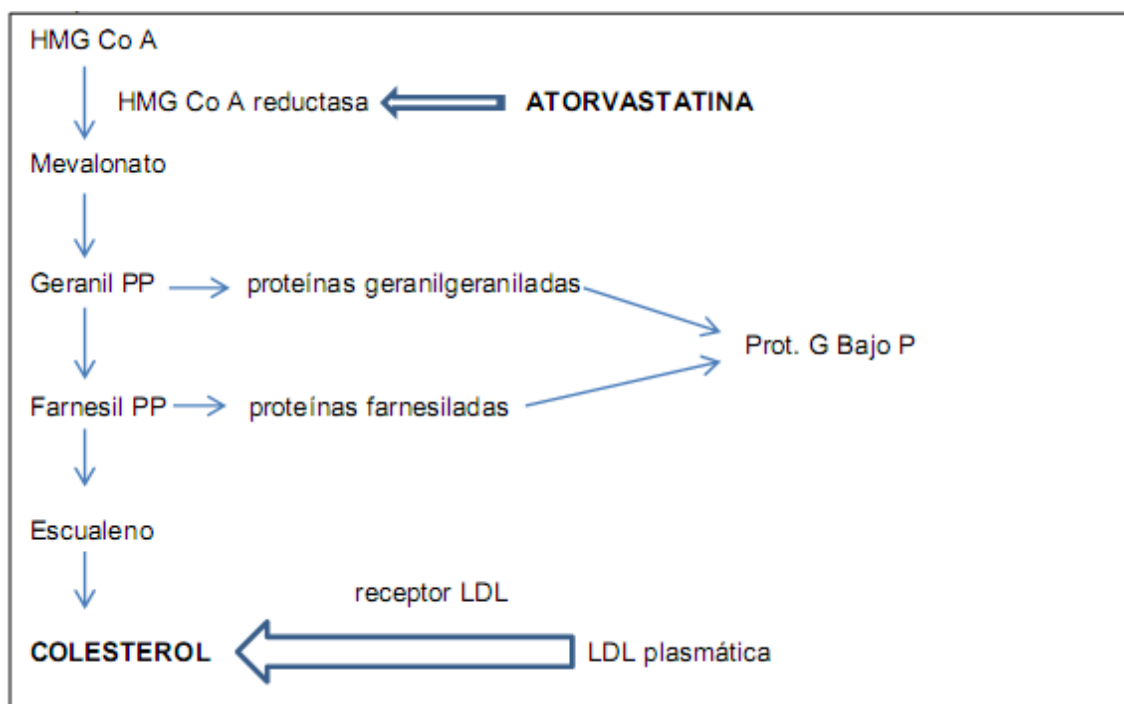
Hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Atorvastatina está indicada como adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total, LDL, apolipoproteína B, y triglicéridos, cuando la dieta y otras medidas no farmacológicas son insuficientes. (32)

1.3.4.4 MECANISMO DE ACCIÓN

Más de las tres cuartas partes del depósito total de colesterol es origen endógeno y de él, dos tercios se producen en el hígado a partir del mevalonato. En esta vía metabólica, la reacción determinante está catalizada por la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Por analogía estructural con el sustrato de esta reacción, las estatinas, son eficaces inhibidores competitivos y reversibles de dicha enzima. En consecuencia, estos fármacos reducen la biosíntesis intracelular hepática de colesterol y disminuyen su depósito celular. (56)

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

receptores de LDL y su expresión en la superficie de los hepatocitos. Estos receptores cumplen la función de captar no sólo a las LDL, sino también a sus precursores, VLDL y sus remanentes VLDL cuya hidrólisis producen LDL. Cuantas más VLDL y remanentes sean captados, menor número de LDL se formará; por tanto, el aumento de receptores LDL inducido por las estatinas, va a conseguir por un mecanismo indirecto, el aumento del catabolismo de las VLDL y sus remanentes, reduciendo el número de moléculas que se convertirán en LDL. Esta acción sobre las VLDL, explica porqué las estatinas también son capaces de reducir, aunque de una manera más inconstante y en menor grado, las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. (56)



FUENTE: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/159.pdf>

FIGURA N° 7. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS

La atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la Hidroxi-Metil-Glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima responsable de la conversión de la HMG-CoA a Mevalonato, el precursor de los esteroides incluyendo el colesterol. (39)

1.3.4.5 FARMACOCINÉTICA

1.3.4.5.1 ABSORCIÓN

La atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Los comprimidos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95 al 99% comparados con la de las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso. (39)

1.3.4.5.2 DISTRIBUCIÓN:

El volumen medio de distribución de la atorvastatina es de aproximadamente 381 L. La atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en un 98% o más. (39)

1.3.4.5.3 METABOLISMO

La atorvastatina es metabolizada en el hígado por el citocromo P-450 3A4 a sus derivados orto y parahidroxilados y a distintos productos de la betaoxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos. (39)

1.3.4.5.4 EXCRECIÓN

La atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el fármaco no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. La semivida de eliminación plasmática de la atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos. (39)

1.3.4.6 FARMACODINÁMICA

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

- Disminuye el nivel plasmático de colesterol total.
- Disminuye el nivel plasmático de LDL.
- Disminuye el nivel plasmático de VLDL.
- Disminuye el nivel plasmático de triglicéridos.
- Produce aumentos variables en las cifras de HDL. (40)

1.3.4.7 POSOLOGIA

La dosis inicial es de 10 mg/día, cambios en la dosificación será según criterio médico. Puede ser administrado a cualquier hora del día, en presencia o no de alimentos. (32)

1.3.4.8 CONTRAINDICACIONES

En pacientes con demostrada hipersensibilidad a la atorvastatina u otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas que sobrepasen en 3 veces los límites normales, mujeres en embarazo o lactancia. No debe ser administrada a mujeres en edad fértil quienes no se sometan a llevar un adecuado método anticonceptivo. (32)

1.3.4.9 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Pueden presentarse ocasionalmente, cefalea, erupción exantemática, alteraciones digestivas, mialgias, visión borrosa. (42)

1.4 RATAS (*Rattus norvegicus*)



FUENTE: <http://www.pulsodigital.net/2009/04/de-que-raza-son-las-ratas-de.html#axzz273KBtI8>
FOTOGRAFÍA N° 2. RATAS (*Rattus norvegicus*)

1.4.1 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

Superreino: Eucariota

Reino: Animalia

Subreino: Eumetazoa

Superphylum: Deuterostomia

Phylum: Chordata

Subphylum: Vertebrata

Infraphylum: Gnathostomata

Superclase: Tetrapoda

Clase: Mammalia

Subclase: Theria

Infraclase: Placentalia

Orden: Rodentia

Suborden: Myomorpha

Superfamilia: Muroidea

Familia: Muridae

Subfamilia: Murinae

Género: Rattus

Especie: norvegicus

Nombre binomial: Rattus norvegicus

Subspecies: R. n. albinicus – R. n. albus – R. n. norvegicus. (66)

1.4.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ESPECIE

Las ratas comenzaron a utilizarse a mediados del siglo XIX, y proceden de la rata noruega *Rattus norvegicus*. El nombre de la “rata marrón” conduce a error ya que su color puede variar. De la raza salvaje se derivan dos poblaciones:

Rata Long Evans: es más pequeña que la rata Wistar o Sprague-Dawley, de pelo negro en cabeza y cuello, el resto del cuerpo es de color blanco, por lo que se le conoce como rata encapuchada.

Ratas albinas: Sprague-Dawley, ratas más largas con cabeza estrecha y cola más larga que el cuerpo, crece más rápidamente que la rata Wistar. Otra rata albina es la Wistar, ratas con orejas más grandes, cabeza más ancha y cola de menor longitud que su cuerpo.

Las primeras cepas de rata utilizada para la investigación biomédica fueron desarrolladas en el instituto Wistar de Filadelfia. Muchas de las cepas consanguíneas que se emplean en la actualidad son descendiente de estas cepas albinas (Wistar).

La rata es el vertebrado usado con más frecuencia después del ratón y se utilizan sobre todo en medicina, nutrición, toxicología, estudios del sistema nervioso y de la conducta animal. En la actualidad existen un registro de más de 400 cepas consanguíneas definidas genéticamente y unas 50 cepas no consanguíneas. (36)

1.4.3 CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

La anatomía y fisiología de la rata es muy semejante a la del ratón. Las nefronas de la corteza del riñón están bastante cercanas a la superficie y es bastante fácil acceder a ellas. Las glándulas suprarrenales se encuentran alejadas de los principales vasos sanguíneos, lo que hace que la adrenalectomía en la rata sea menos arriesgada que por ejemplo, en el conejo.

Las ratas tienen una vista muy limitada. Tiene un hígado pentabulado, pero a diferencia de los ratones carecen de vesícula biliar. Las glándulas suprarrenales están más alejados de los grandes vasos.

En el alvéolo ocular se encuentra la glándula de Harder, que produce una secreción rica en porfirinas, de color rojizo marrón, que lubrica el ojo. (36)

TABLA N° 9. DATOS FISIOLÓGICOS DE LA RATA

EVENTO	DATOS
Temperatura corporal	35,9 – 37,5 °C
Frecuencia cardiaca	250 - 600 por minuto
Frecuencia respiratoria	66 - 144 por minuto
Peso	Macho adulto 300 – 500 gramos; hembra adulta 200 – 400 gramos; recién nacidos 5 gramos
Consumo de agua	24 - 60 mL por día ó 10 -12 mL por cada 100 gramos de peso corporal por día
Consumo de alimento	15 – 30 gramos por día ó 5 – 6 gramos por cada 100 gramos de peso corporal por día
Heces	Dura y alargada de color marrón oscuro con extremos redondeados
Orina	Transparente y amarilla
Duración de vida	2,5 – 3,5 años

FUENTE: (36); <http://www.oc.lm.ehu.es/Fundamentos/Doctorado/cursos/CirExp/005.pdf>

1.4.4 DETERMINACIÓN DEL SEXO

Esta se evalúa a través de la distancia anogenital (distancia entre el ano y la papila genital), es mayor en el macho que en la hembra. En las ratas adultas machos, los testículos sobresalen prominentemente debajo de la cola.

1.4.5 DIETA

Los alimetros se suministran normalmente en la forma de pellets de 4 a 5 gramos. Las pellets son duras y tienen que ser roídas por los animales. Esto ayuda a desgastar sus incisivos. Normalmente se pone una cantidad suficiente de pellets para que dure varios días en el área designada de la jaula. A los roedores generalmente se les suministra alimento y agua para que lo consuman a voluntad. El agua se puede proveer mediante una botella de agua o una válvula automática de suministro de agua ubicada a nivel de la jaula. (36)

1.4.6 REPRODUCCIÓN

La reproducción de la rata y el ratón son comparables, pero en la rata no se produce el efecto Bruce, ni es tan evidente la sincronización del ciclo estral provocada por las feromonas presentes en la orina del macho. El ciclo estral responde a la variación de la longitud del ciclo de la luz. Una vez producido el apareamiento, suele aparecer un tapón vaginal que está presente durante las 12 – 24 horas siguientes. (36)

La membrana vaginal se abre a las 5 semanas del nacimiento y las hembras son sexualmente maduras a las 6 – 8 semanas de vida. Las hembras en fase de estro presenta los siguientes signos: temblor de orejas, frotamiento de la cabeza y espalda, nerviosismo y lordosis al acariciarlas. También antes del parto presentan características de conducta como; aumento del acicalamiento de la parte posterior del cuerpo, lo que parece activar la secreción de las glándulas mamarias. Momentos antes del parto se observa un flujo vaginal.

Son excelentes madres, aceptan crías procedentes de otras camadas, siempre que estén en buen estado y la diferencia de edad no sea grande. (36)

1.4.7 TAMAÑO DE LA CAMADA

Desde 2 hasta 22 crías; promedio 8 a 9. Las crías nacen ciegas y desnudas, pero pueden ver y están completamente cubiertas de pelo a los 15 días, dejando el nido a los 22 días aproximadamente. Madurez sexual, entre 2 y 3 meses. (66)

TABLA N° 10. CICLO BIOLÓGICO DE LA RATA

EVENTO	DATOS
Gestación	21 – 22 días
Número de crías	6 – 8 (E), < 6 (C)
Lactancia	21 días
Peso al destete	40 – 60 gramos
Edad a la pubertad	70 – 80 días
Madurez reproductiva	65 – 110 días
Peso de adulto	200 – 500 gramos
Vida productiva	365 días
Longevidad	2,5 años
Ciclo estral (días)	4 – 5
Duración del estro (horas)	14
E = animales exogámicos	Estirpe
C = animales consanguíneos	Cepas

FUENTE: (36); <http://www.oc.lm.ehu.es/Fundamentos/Doctorado/cursos/CirExp/005.pdf>

TABLA N° 11. PARÁMETROS SANGUÍNEOS DE LA RATA

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	
EVENTO	DATOS
Glucosa (mg/100mL)	50 – 135
Colesterol total (mg/100mL)	55 – 67, Puede llegar hasta 100
Triglicéridos	74 – 150
Proteínas totales (g/100mL)	4,7 – 8,2
Albúmina (g/100mL)	2,7 – 5,1
Transaminasa glutámica (U/L)	4,6 – 81
Transaminasa pirúvica (U/L)	18 - 30
Fosfatasa alcalina (U/L)	57 – 128
Urea en sangre (mg/100mL)	5 - 29

FUENTE: (36); <http://www.oc.lm.ehu.es/Fundamentos/Doctorado/cursos/CirExp/005.pdf>

TABLA N° 12. REQUISITOS AMBIENTALES DE LA RATA

EVENTO	DATOS
Temperatura (°C)	20 - 24
Humedad relativa	60
Ventilación (cambios/hora)	10 - 15
Luz/oscuridad (horas)	12 - 14 / 12 - 10

FUENTE: (36); <http://www.oc.lm.ehu.es/Fundamentos/Doctorado/cursos/CirExp/005.pdf>

CAPITULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

- Laboratorio de Productos Naturales de la ESPOCH.
- Laboratorio de Farmacognosia de la ESPOCH.
- Laboratorio de Análisis Instrumental de la ESPOCH.
- Laboratorio de Análisis técnicos-Área de Microbiología de la ESPOCH.
- Bioterio de la ESPOCH.
- Laboratorio Histopatológico de SOLCA- Riobamba.
- Laboratorio Histopatológico Dr. Oswaldo Duque Andrade.

2.2 MATERIALES EQUIPOS Y REACTIVOS

VEGETAL

Como materia prima se utilizó las hojas completas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) frescas y secas.

La materia prima fue recogida en el mes de Mayo del 2012 en la provincia de Guayas, Cantón San Francisco de Milagro.

EXTRACTO

Para el extracto se utilizó:

Alcohol potable (96%)

Hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). (500 gramos)

TABLA N° 13. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS PARA EL ESTUDIO FITOQUÍMICO Y CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA SECA Y EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

MATERIALES	REACTIVOS	EQUIPOS
Vasos de precipitación	Reactivo de Dragendorff	Balanza analítica (BOECO)
Trípode	Reactivo de Mayer	Desecador
Termómetro	Reactivo de Wagner	Estufa (MEMMERT)
Crisol	Reactivo de Borntrager	Horno mufla (OPTIC IVYMEN SYSTEM)
Embudos	Reactivo de Baljet	Rotavapor (HEIDOLPH TYPE HEIZBAD HEI-VAP)
Papel filtro	Reactivo de Sudan III	pH – metro (HANNA INSTRUMENT)
Varilla de vidrio	Solución salina fisiológica	Refractómetro (BAUSH - LOMB)
Pipetas volumétricas	Solución de tricloruro férrico al 5%	Bomba de vacío
Cápsulas de porcelana	Solución de Fehling A y B	Cabina extractora de gases (MONTERO)
Probetas	Solución de carbonato de sodio	Refrigeradora
Balones esmerilados	Cloroformo	HPLC (PERKIN ELMER)
Equipo de destilación	Cloruro de Sodio	
Papel aluminio	Hidróxido de Sodio	
Aspersor (atomizador)	Solución de Sulfato de Cerio	
Cámara cromatográfica	Ácido Clorhídrico 10%	
Cuba cromatográfica	Ácido Clorhídrico concentrado	
Placa de Sílica Gel 60F254	Granallas de Magnesio Metálico	
Capilar de vidrio	Acetato de Etilo	
Gradilla	Metanol	
Tubos de ensayo	Agua destilada	
Vidrio reloj	Ácido Sulfúrico concentrado	
Picnómetro	Ácido sulfúrico 18%	
Mandil	Ácido nítrico	
Placas PETRIFILM	Nitrato de plata	
	Éter etílico	
	Anhidro acético	
	Acetonitrilo	

TABLA N° 14. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS PARA COMPROBAR LA ACTIVIDAD HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

MATERIALES	REACTIVOS Y SOLUCIONES	EQUIPOS
Algodón	Extracto de hojas de Frutipan (<i>Artocarpus altilis</i>) a dosis diferentes.	Balanza analítica (BOECO)
Bandejas de plástico	Atorvastatina 10 mg (GENETIA)	Dispositivo diagnostico multiparametro - Multicarein (TELECOM)
Caja de guantes y mascarilla	Propilenglicol	Tiras reactivas para Colesterol Total y Triglicéridos (TELECOM)
Jeringas	Gel desinfectante	
Balones aforados	Éter	
Cánulas	Cánula orogástrica	
Cámara cromatográfica	Alcohol 70°	
Cuba cromatográfica	Vaselina	
Mandil	REACTIVO BIOLÓGICO	
	Ratas Wistar del Bioterio de la Facultad de Ciencias. ESPOCH.	

TABLA N° 15. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

MATERIALES	REACTIVOS Y SOLUCIONES	EQUIPOS
Algodón	Extracto de hojas de Frutipan (<i>Artocarpus altilis</i>) a dosis diferentes.	Balanza analítica (BOECO)
Bandejas de plástico	Propilenglicol	
Caja de guantes y mascarilla	Gel desinfectante	
Jeringas	Éter	
Balones aforados	Cánula orogástrica	
Cánulas	Alcohol 70°	
Cámara cromatográfica	Vaselina	
Cuba cromatográfica	REACTIVO BIOLÓGICO	
Mandil	Ratas Wistar del Bioterio de la Facultad de Ciencias. ESPOCH.	

TABLA N° 16. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS PARA EL ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

MATERIALES	REACTIVOS Y SOLUCIONES	EQUIPOS
Algodón	Formol tamponado para muestras histológicas	Balanza analítica (BOECO)
Bandejas de plástico	Colorantes para tinción HE	Microscopio
Caja de guantes y mascarilla	Gel desinfectante	Refrigerador
Placas porta objetos	Éter	Equipo de disección
Placas cobre objetos	Parafina para inclusión de tejidos histológicos	
Cánulas	Alcohol 70°	
Cámara cromatográfica	Xilol	
Cuba cromatográfica	Sellador entellán	
Mandil	REACTIVO BIOLÓGICO	
	Ratas Wistar del Bioterio de la Facultad de Ciencias. ESPOCH.	

2.3 TÉCNICAS Y MÉTODOS

2.3.1 CONTROL DE CALIDAD DROGA CRUDA

Revisión de parámetros definidos de la planta o parte de planta con acción farmacológica que no ha sufrido más manipulación que los procesos de recolección y conservación. (45)

El control de calidad de las drogas se lo realizó considerando metodologías de organismos encargados de asegurar la calidad de los productos fitofarmacéuticos.

Para el control de calidad de la droga cruda se realizaron las siguientes pruebas:

2.3.1.1 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD

2.3.1.1.1 MÉTODO GRAVIMÉTRICO

De la muestra pulverizada se pesó $2 \text{ g} \pm 0,5 \text{ mg}$ de droga cruda y se transfirieron a una cápsula de porcelana previamente tarada y desecada a 105°C hasta masa constante; seguidamente se deseca a 105°C durante 3 h. La cápsula se coloca en la desecadora donde se deja enfriar a temperatura ambiente y se pesa, colocándose nuevamente en la estufa durante 1 h, volviéndose a pesar, hasta obtener una masa constante.

Cálculos:

$$\%H = \frac{M_2 - M_1}{M_2 - M} * 100$$

Dónde:

H = Porcentaje de humedad.

M = Masa de la cápsula vacía (g).

M_1 = Masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g).

M_2 = Masa de la cápsula con la muestra de ensayo (g).

100 = factor matemático. (10)-(24)

2.3.1.2 DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES

Se determina la masa de no menos de 2,0 g ni más de 3,0 g de la porción de ensayo pulverizada y tamizada con una desviación permisible de 0,5 mg en un crisol de porcelana o platino (en dependencia de la sustancia analizada) previamente tarado.

Caliente suavemente la porción de ensayo aumentando la temperatura hasta carbonizar y posteriormente incinere en un horno mufla a una temperatura de 700 a 750°C, si no se señala otra temperatura en la norma específica, durante 2 h.

Se enfría el crisol en una desecadora y se pesa, repitiéndose el proceso hasta que dos pesadas sucesivas no difieran en más de 0,5 mg por g (masa constante)

Para obtener la masa constante los intervalos entre calentamiento y pesada son de 30min. Si el residuo presenta trazas de carbón, se le añaden unas gotas de solución de peróxido de hidrógeno concentrado, ácido nítrico o solución de nitrato de amonio al 10% m/v y se calienta hasta evaporar los solventes. Al enfriar el crisol el residuo es de color blanco o casi blanco.

Expresión de los resultados:

$$C = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} * 100$$

Dónde:

C = porcentaje de cenizas totales en base hidratada.

M = masa del crisol vacío (g).

M₁ = masa del crisol con la porción de ensayo (g).

M₂ = masa del crisol con la ceniza (g).

100 = factor matemático.

Los valores se aproximan hasta las décimas. (10)-(24)

2.3.1.3 DETERMINACIÓN DE CENIZAS SOLUBLES EN AGUA

A las cenizas totales obtenidas en A, se les añade de 15 a 20 mL de agua. El crisol se tapa y se hierve suavemente a la llama del mechero durante 5 min. La solución se filtra a través del papel de filtro libre de cenizas. El filtro con el residuo se transfiere al crisol inicial, se carboniza en un mechero y luego se incinera en un horno mufla de 700 a 750°C, durante 2 h. Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta alcanzar peso constante.

Expresión de los resultados:

$$C_a = \frac{M_2 - M_a}{M_1 - M} * 100$$

Dónde:

C_a = porcentaje de cenizas solubles en agua en base hidratada.

M_2 = masa del crisol con las cenizas totales (g).

M_a = masa del crisol con las cenizas insolubles en agua (g).

M_1 = masa del crisol con la muestra de ensayo (g).

M = masa del crisol vacío.

100 = factor matemático.

Los valores se aproximan hasta las décimas. (10)-(24)

2.3.1.4 DETERMINACIÓN DE CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO.

A las cenizas totales obtenidas según la técnica, se le añade de 2 a 3 mL de ácido clorhídrico al 10%. El crisol se tapa con un vidrio reloj y se calienta sobre un baño de agua hirviente durante 10 min. Se lava el vidrio reloj con 5 mL de agua caliente y se une al contenido del crisol. La solución se filtra a través de un papel de filtro libre de cenizas; se lava el residuo con agua caliente hasta que el filtrado acidulado con ácido nítrico p.a.; al cual se le añade una o dos gotas de solución de nitrato de plata 0,1 mol/L, no muestre presencia de cloruros. El filtrado con el residuo se deseca de 100 a 105°C, se transfiere al crisol inicial y se incinera en un horno mufla a una temperatura de 700 a 750°C durante 2 h (si no se señala otra temperatura en la norma específica).

Posteriormente se coloca en una desecadora y cuando alcance la temperatura ambiente se pesa. Se repite el procedimiento hasta obtener masa constante.

Expresión de los resultados:

$$B = \frac{M_2 - M}{M_1 - M} * 100$$

Dónde:

B = porcentaje de cenizas insolubles en ácido clorhídrico en base hidratada.

M = masa del crisol con la porción de ensayo (g).

M₂ = masa del crisol con la ceniza (g).

100 = factor matemático.

Los valores se aproximan hasta las décimas. (10)-(24)

2.3.2 TAMIZAJE FITOQUÍMICO

La planta fresca o seca o el residuo de una extracción; fue sometida a tres extracciones sucesivas. Cada extracto etéreo, alcohólico y acuoso se le mide el volumen obtenido y se calcula su concentración, esto es, gramos de sustancia extraída por mL de extracto. Para ello se toma una alícuota de 5 mL y se pasa a una cápsula previamente tarada, se evapora a sequedad en baño de agua y se pesa nuevamente.

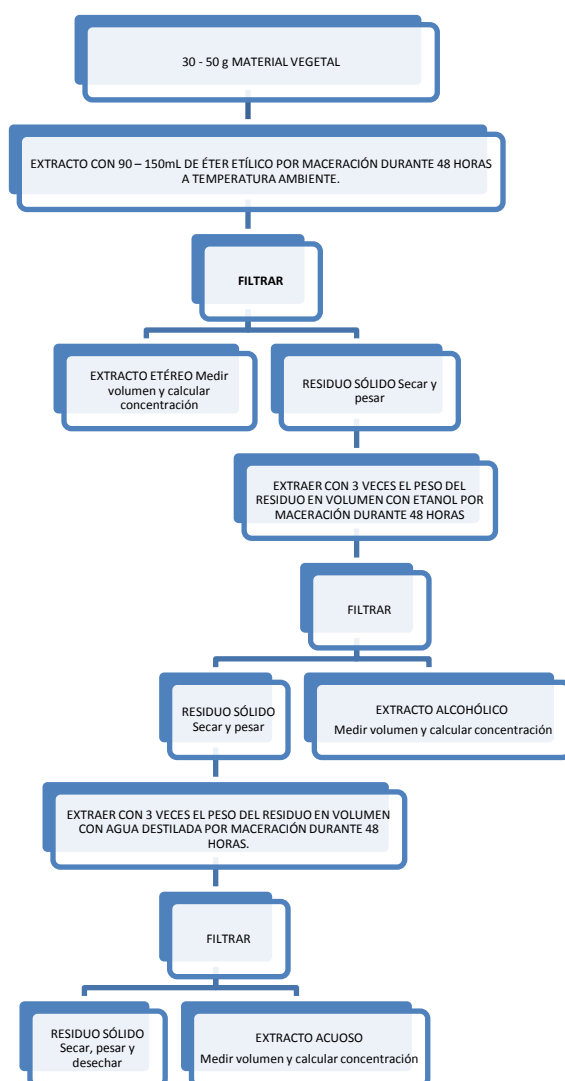


FIGURA N° 8. ESQUEMA DE LA OBTENCIÓN DE EXTRACTO ETÉREO, HIDROALCOHÓLICO Y ACUOSO. (24)

Posteriormente en cada extracto por separado se procede de acuerdo a los esquemas representados en las Figuras 9, 10 y 11. En cada caso para realizar los ensayos se procede de la siguiente forma:

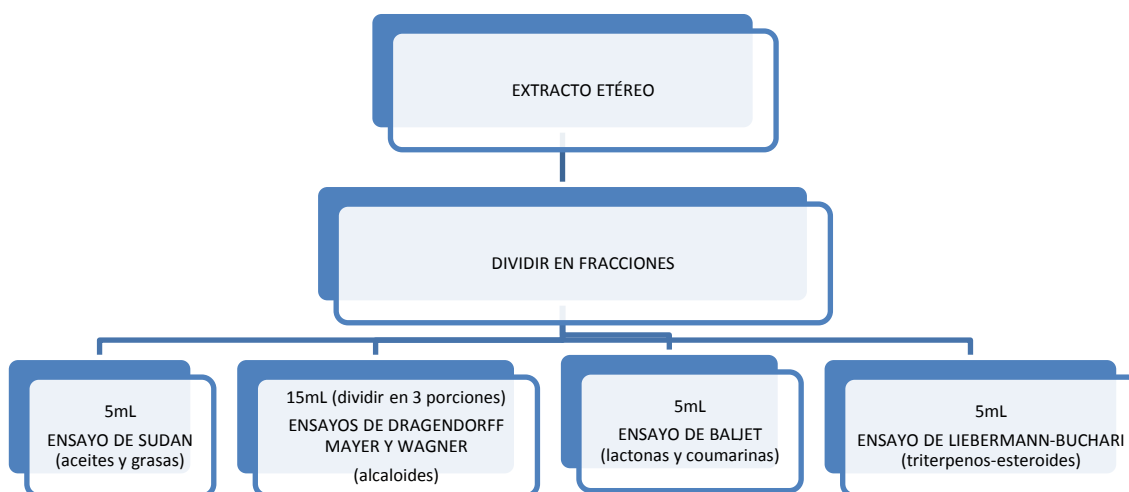


FIGURA N° 9. ESQUEMA DE LAS REACCIONES A REALIZAR EN EL EXTRACTO DE ÉTER ETÍLICO. (24)

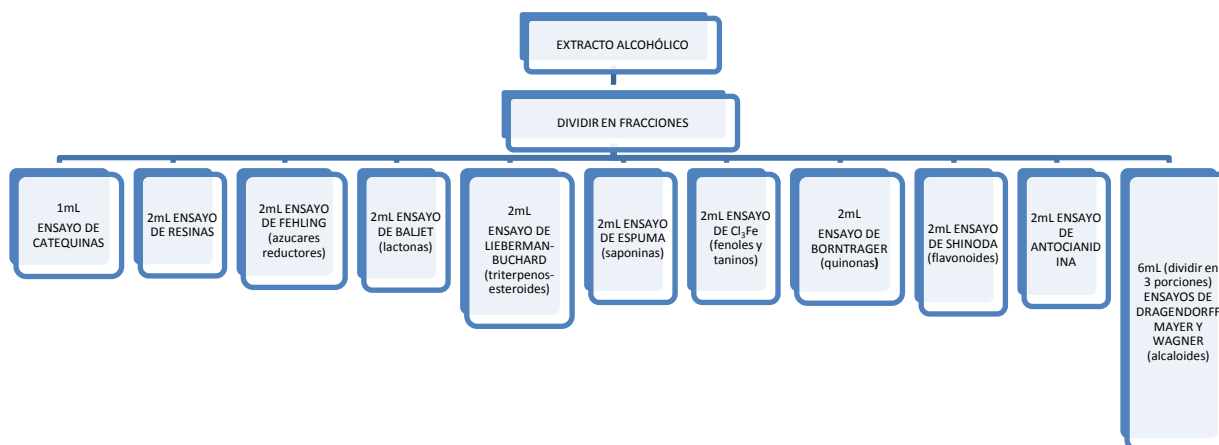


FIGURA N° 10. ESQUEMA DE LAS REACCIONES A REALIZAR EN EL EXTRACTO ALCOHÓLICO. (24)

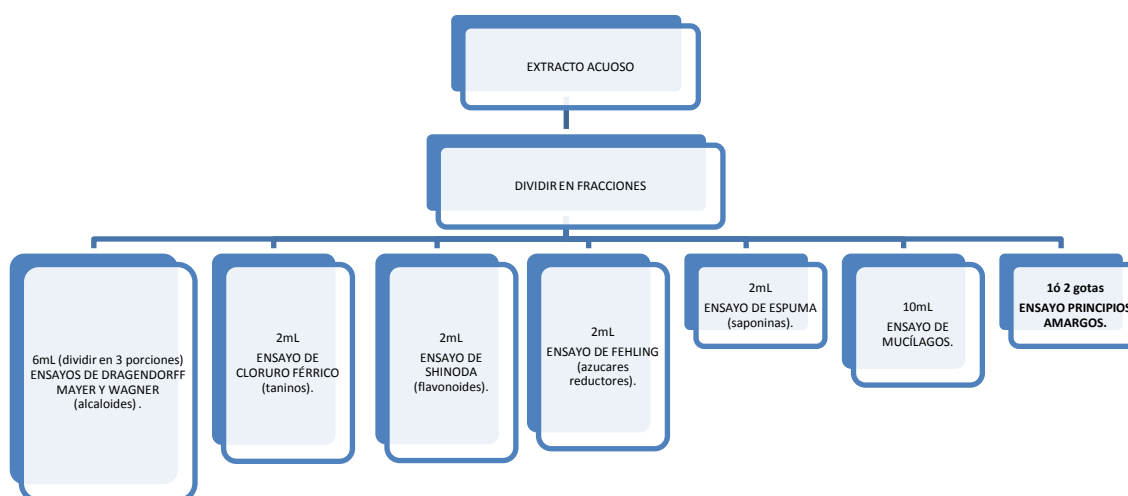


FIGURA N° 11. ESQUEMA DE LAS REACCIONES A REALIZAR EN EL EXTRACTO ACUOSO. (24)

2.3.2.1 ENSAYO DE SUDAN

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos grasos, para ello, a la alícuota de la fracción en el solvente de extracción, se le añade 1mL de una solución diluida en agua del colorante Sudan III o Sudan IV. Se calienta en baño de agua hasta evaporación del solvente.

La presencia de compuestos grasos se considera positiva si aparecen gotas o una película coloreada de rojo en el seno del líquido o en las paredes del tubo de ensayo respectivamente. (21)

2.3.2.2 ENSAYO DE DRAGENDORFF

Permite reconocer en un extracto la presencia de alcaloides, para ello, si la alícuota del extracto está disuelta en un solvente orgánico, este debe evaporarse en baño de agua y el residuo redisolverse en 1mL de ácido clorhídrico al 1% en agua. Si el extracto es acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado, (calentar suavemente y dejar enfriar hasta acidez). Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3 gotas del reactivo de Dragendorff, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++). (21)

2.3.2.3 ENSAYO DE MAYER

A la solución ácida se le adiciona una pizca de cloruro de sodio en polvo, agite y filtre. Añada 2 ó 3 gotas de la solución reactiva de Mayer, si se observa opalescencia se considera (+), turbidez definida (++) , precipitado coposo (+++).

Observación: En el caso de alcaloides cuaternarios y/o amino-óxidos libres, éstos solo se encontrarán en el extracto acuoso y para considerar su presencia la reacción debe ser (++) ó (+++), en todos los casos, ya que un resultado (+), puede provenir de una extracción incompleta de bases primarias, secundarias o terciarias. (21)

2.3.2.4 ENSAYO DE WAGNER

Se parte al igual que en los casos anteriores de la solución ácida, añadiendo 2 ó 3 gotas del reactivo, clasificando los resultados de la misma forma. (21)

2.3.2.5 ENSAYO DE BALJET

Permite reconocer en un extracto la presencia de compuestos con agrupamiento lactónico, en particular Coumarinas, aunque otros compuestos lactónicos pueden dar positivo al ensayo.

Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en alcohol, debe evaporarse el solvente en baño de agua y redisolverse en la menor cantidad de alcohol (1 mL). En estas condiciones se adiciona 1 mL del reactivo, considerándose un ensayo positivo la aparición de coloración o precipitado rojo (++) y (+++) respectivamente. (21)

2.3.2.6 ENSAYO DE BORNTRAGER

Permite reconocer en un extracto la presencia de quinonas. Para ello si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1 mL de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio ó amonio al 5% en agua. Se agita mezclando las fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación. Si la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado o rojo, el ensayo se considera positivo. Coloración rosada (++) , coloración roja (+++). (21)

2.3.2.7 ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD

Permite reconocer en un extracto la presencia de triterpenos y/o esteroides, por ambos tipos de productos poseer un núcleo del androstano, generalmente insaturado en el anillo B y la posición 5-6.

Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 mL de cloroformo. Se adiciona 1mL de anhídrido acético y se mezcla bien. Por la pared del tubo de ensayo se deja resbalar 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado sin agitar. Un ensayo positivo se tiene por un cambio rápido de coloración:

1. Rosado-azul muy rápido.
2. Verde intenso-visible aunque rápido.
3. Verde oscuro-negro-final de la reacción.

A veces el ensayo queda en dos fases o desarrollo de color. Muy pocas veces puede observarse el primer cambio. El tercer cambio generalmente ocurre cuando el material evaluado tiene cantidades importantes de estos compuestos.

IMPORTANTE: Para realizar este ensayo no puede haber agua en el medio de reacción pues ésta con el ácido sulfúrico reacciona de forma violenta y puede ocurrir un accidente.

La reacción de Liebermann-Burchard se emplea también para diferenciar las estructuras esteroideas de los triterpenoides, las primeras producen coloraciones azul o azul verdoso, mientras que para las segundas se observa rojo, rosado o púrpura. Estas coloraciones pueden variar por interferencias producidas por carotenos, xantofilas y esteroides saturados que puedan estar presentes. (21)

2.3.2.8 ENSAYO DE CATEQUINAS

Para ello, tome de la solución alcohólica obtenida, una gota, con la ayuda de un capilar y aplique la solución sobre papel de filtro. Sobre la mancha aplique solución de carbonato de sodio. La aparición de una mancha verde carmelita a la luz UV, indica un ensayo positivo. (21)

2.3.2.9 ENSAYO DE RESINAS

Para detectar este tipo de compuesto, adicione a 2 mL de la solución alcohólica, 10 mL de agua destilada. La aparición de un precipitado, indica un ensayo positivo. (21)

2.3.2.10 ENSAYO DE FEHLING

Permite reconocer en un extracto la presencia de azúcares reductores. Para ello, si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1-2 mL de agua. Se adicionan 2 mL del reactivo y se calienta en baño de agua 5-10 minutos la mezcla. El ensayo se considera positivo si la

solución se colorea de rojo o aparece precipitado rojo. El reactivo se prepara de la siguiente forma:

- Solución A: Se pesan 35 g de sulfato cúprico hidratado cristalizado y se disuelven con agua hasta un volumen total de 1000 mL.
- Solución B: Se pesan 150 g de tartrato de sodio y potasio y 40 g de hidróxido de sodio y se disuelven con agua hasta un volumen total de 1000 mL.

Las soluciones se tienen preparadas de forma independiente y se mezcla igual cantidad en volumen de cada una de ellas justo en el momento de realizar el ensayo. Dicha mezcla es la que se adiciona a la alícuota a evaluar. (21)

2.3.2.11 ENSAYO DE LA ESPUMA

Permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esterooidal como triterpénica. De modo que si la alícuota se encuentra en alcohol, se diluye con 5 veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5-10 minutos.

El ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2 mm de altura y persistente por más de 2 minutos. (21)

2.3.2.12 ENSAYO DEL CLORURO FÉRRICO

Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos y/o taninos en un extracto vegetal. Si el extracto de la planta se realiza con alcohol, el ensayo determina tanto fenoles como taninos. A una alícuota del extracto alcohólico se le adicionan 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0.9% en agua). Si el extracto es acuoso, el ensayo determina fundamentalmente taninos. A una alícuota del extracto se añade acetato de sodio para neutralizar y tres gotas de una solución de tricloruro férrico al 5% en solución salina fisiológica, un ensayo positivo puede dar la siguiente información general:

- Desarrollo de una coloración rojo-vino, compuestos fenólicos en general.
- Desarrollo de una coloración verde intensa, taninos del tipo pirocatecólicos.
- Desarrollo de una coloración azul, taninos del tipo pirogalotánicos. (21)

2.3.2.13 ENSAYO DE SHINODA

Permite reconocer la presencia de flavonoides en un extracto de un vegetal. Si la alícuota del extracto se encuentra en alcohol, se diluye con 1mL de ácido clorhídrico concentrado y un pedacito de cinta de magnesio metálico. Después de la reacción se espera 5 minutos, se añade 1 mL de alcohol amílico, se mezclan las fases y se deja reposar hasta que se separen. Si la alícuota del extracto se encuentra en agua, se procede de igual forma, a partir de la adición del ácido clorhídrico concentrado.

El ensayo se considera positivo, cuando el alcohol amílico se colorea de amarillo, naranja, carmelita o rojo; intensos en todos los casos. (21)

2.3.2.14 ENSAYO DE ANTOCIANIDINAS

Permite reconocer en los extractos vegetales la presencia de estas estructuras de secuencia C₆-C₃-C₆ del grupo de los flavonoides. Se calienta 2 mL del extracto etanólico 10 minutos con 1 mL de HCl conc. Se deja enfriar y se adiciona 1 mL de agua y 2 mL de alcohol amílico. Se agita y se deja separar las dos fases. La aparición de color rojo a marrón en la fase amílica, es indicativa de un ensayo positivo. (21)

2.3.2.15 ENSAYO DE MUCÍLAGOS

Permite reconocer en los extractos de vegetales la presencia de esta estructura tipo polisacárido, que forma un coloide hidrófilo de alto índice de masa que aumenta la densidad del agua donde se extrae. Para ello una alícuota del extracto en agua se enfría a 0-5°C y si la solución toma una consistencia gelatinosa el ensayo es positivo. (21)

2.3.2.16 ENSAYO DE PRINCIPIOS AMARGOS Y ASTRINGENTES

El ensayo se realiza saboreando 1 gota del extracto acuoso o del vegetal y reconociendo el sabor de cada uno de estos principios, bien diferenciados al paladar.

También puede realizarse otros ensayos no comprendidos en este esquema de tamizaje, para la detección de otros compuestos. A continuación expondremos algunos de estos ensayos. (21)

2.3.3 PARÁMETROS DE CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE LA DROGA VEGETAL

La materia prima utilizada para la preparación de extractos vegetales debe tener un control en su calidad sanitaria antes de ser destinada a la población. Por esta razón fue considerada la determinación de microorganismos indicadores de calidad sanitaria, como coliformes totales, coliformes fecales, aerobios mesófilos. Cuyo trabajo fue realizado gracias a la colaboración de la Técnica de Laboratorio Maritza Yanez (LABORATORIO DE ANÁLISIS TÉCNICOS ÁREA DE MICROBIOLOGÍA-ESPOCH.). (Ver Anexo N° 16)

2.3.3.1 MÉTODO PETRIFILM PARA LA DETERMINACIÓN DEL RECuento DE MICROORGANISMOS.

1. Pesar 25 g de materia prima vegetal en un erlenmeyer estéril.
2. Agregar 250 mL de agua peptonada al 0,1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10^{-1} .
3. Dejar reposar por 1 hora.
4. De esta dilución, tomar 1 mL y mezclar con 9 mL de agua peptonada 0,1% y obtener una dilución de 10^{-2} . De este modo realizar otras diluciones.
5. Colocar la placa Petrifilm en una superficie plana. Levantar el film superior, con una pipeta colocada de forma perpendicular a la placa Petrifilm, colocar 1 mL de la muestra en el centro del film inferior. Bajar el film superior con cuidado evitando introducir burbujas de aire, no dejarlo caer.

6. Con la cara lisa hacia abajo, colocar el aplicador en el film superior sobre el inóculo, con cuidado ejercer una presión sobre el aplicador para repartir el inóculo sobre el área circular antes de que se forme el gel. No girar ni deslizar el aplicador, levantar el aplicador.
7. Esperar al menos un minuto a que solidifique el gel.
8. Incubar las placas en posición horizontal, cara arriba.
9. El tiempo de incubación y la temperatura varía según el método.
10. Transcurrido este tiempo, realizar la lectura. (63)

TABLA N° 17. MÉTODO PETRIFILM PARA LA DETERMINACIÓN DEL RECUESTO DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LA DROGA VEGETAL.

DETERMINACIONES DE MICROORGANISMOS	MÉTODO USADO Y CONDICIONES DE INCUBACIÓN	VALORES DE REFERENCIA MÁXIMO UFC/g.
Determinación del número de Microorganismos Aerobios Mesófilos REP UFC/g	Método AOAC (990.12 Recuento de aerobios, film seco rehidratable) 35 ± 1°C /48 ± 3h.	1 x 10 ⁷
Determinación de Microorganismos Coliformes totales UFC/g	Método AOAC (998.08 Recuento de coliformes totales, film seco rehidratable) 35 ± 1°C /24 ± 2h	-----
Determinación de Microorganismos Coliformes fecales y <i>Escherichia coli</i> UFC/g	Método AOAC (991.14 Recuento de coliformes y <i>Escherichia coli</i> , film seco rehidratable) 35 ± 1°C/48 ± 2h.	1 x 10

FUENTE: Concentración máxima para vegetal medicinal, para uso en infusión. OMS Guía para la evaluación de la calidad de los vegetales medicinales en lo referente a contaminantes y residuos. OMS 2007.

2.3.4 OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS

2.3.4.1 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)

Los extractos blandos son líquidos espesos o masas semisólidas, que se obtienen por concentración de los licores extraídos sin llegar a sequedad. Generalmente cada gramo de licor extractivo es equivalente a 2-6 g de droga.

Las principales técnicas extractivas son: maceración, lixiviación o percolación, digestión, infusión, destilación y extracción continua.

En esta investigación el método utilizado para realizar el extracto fue por maceración.
(21)

2.3.4.2 MÉTODO POR MACERACIÓN

Se remojó 500 g de droga cruda fragmentada en un recipiente amplio y cerrado con Etanol al 96% para que este penetre la estructura celular y disuelva las sustancias.

Se deja en remojo durante 14 días agitando continuamente durante los días de reposo.

Finalmente esta maceración se filtra, exprimiendo el residuo y lavando con un poco de etanol al 96%, el filtrado se recoge en un frasco y posteriormente se refrigera para decantar las clorofilas y luego utilizar el extracto para las investigaciones planteadas. (21)

2.3.4.3 CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO

- Se concentró el filtrado en el rotavapor.
- Se recogió el alcohol recuperado y poner en un envase etiquetado.
- El volumen obtenido fue de 500 mL de extracto alcohólico a partir de 500 g de droga cruda (*Artocarpus altilis*).
- Finalmente se filtró el extracto alcohólico para eliminar las impurezas. (21)

2.3.5 CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

2.3.5.1 DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS

2.3.5.1.1 DETERMINACIÓN DE OLOR

Se tomó una tira de papel secante de aproximadamente 1cm de ancho por 10 cm de largo y se introduce un extremo en la muestra de ensayo. Se huele y se determina si corresponde con la característica del producto. (21)

2.3.5.1.2 DETERMINACIÓN DEL COLOR

Se toma un tubo de ensayo bien limpio y seco y se llenó hasta las tres cuartas partes con la muestra de ensayo y se observa el color, la transparencia, la presencia de partículas y la separación en capas. Se informa los resultados. (21)

2.3.5.1.3 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA

Se entiende por densidad relativa a la relación entre la masa de un volumen de la sustancia a ensayar a 25°C y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura. Este término equivale a peso específico.

Primeramente pése el picnómetro vacío y seco a 2°C y llénese con la porción de ensayo, manténgalo a la temperatura de 25°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) durante 15 minutos y ajústese el líquido al nivel empleado, si es preciso, una tira de papel para extraer el exceso y secar exteriormente el picnómetro.

Se pesa cuidadosamente el picnómetro con la porción de ensayo y se repite la operación con el agua destilada a 25°C, después de limpiar el picnómetro.

Expresión de los resultados:

La densidad relativa a 25°C se calcula por la siguiente fórmula:

$$D_{25} = \frac{M_1 - M}{M_2 - M}$$

Dónde:

M_1 = peso del picnómetro con la muestra (g).

M_2 = peso del picnómetro con el agua (g).

M = peso del picnómetro vacío (g). (21)

2.3.5.1.4 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN

El índice de refracción es una constante característica de cada sustancia, la cual representa la relación entre el seno del ángulo de incidencia de la luz y el seno del ángulo de refracción cuando la luz pasa oblicuamente a través del medio.

Esta relación viene dada por la siguiente ecuación:

$$n = \frac{\text{Sen}_i}{\text{Sen}_r}$$

Así los refractómetros utilizan como principio de medición, la determinación del ángulo límite el cual presenta en el campo visual un contraste claro y otro oscuro. La línea de separación entre ambos campos establece el ángulo límite de la luz incidente.

Se coloca sobre el prisma de medición una gota de agua destilada, utilizando para ello una varilla de vidrio que no tenga cantos agudos, se ajusta el equipo seleccionando la zona del espectro visible que aparece en la línea límite del campo visual, moviendo el compensador cromático y colocando la intersección del retículo sobre la línea límite de los campos claro y oscuro.

Después de haber realizado el ajuste del refractómetro, se coloca una gota de la muestra de ensayo sobre el prisma de medición, se cierra el termoprisma y se enfoca la luz por medio del espejo, de modo tal que la misma incida sobre la apertura de entrada del prisma de medición y se proceda de la misma forma que con el agua.

Expresión de los resultados:

Se hace tres lecturas y se calcula el promedio de las mismas. Dos o más lecturas no deben diferir en más de 0,002.

Si las determinaciones no se efectúan a la temperatura de referencia se emplea la fórmula siguiente:

$$Nd_{25} = Ndt + 0,00044 (t-25)$$

Dónde:

Nd_{25} = Índice de refracción a 25°C

Ndt = Valor leído en la escala del aparato a la temperatura.

t = valor de la temperatura a que se realiza la medición (°C)

0,00044 = factor de corrección por grados Celsius.

Los valores se aproximan hasta las milésimas. (21)

2.3.5.1.5 DETERMINACIÓN DEL pH DE EXTRACTOS Y TINTURAS

La acidez o la alcalinidad de las soluciones acuosas se caracterizan por el valor del índice de hidrógeno, pH. El pH es por tanto un índice numérico que se utiliza para expresar la mayor o menor acidez de una solución en función de los iones hidrógeno. Se calcula teóricamente mediante la ecuación:

$$pH = -\log a[H^+]$$

Dónde:

$a[H^+]$ = actividad de los iones hidrógeno

En la práctica, la medición de pH se lleva a cabo por medio de la lectura de pH en la escala de un instrumento medidor de pH, ya sea digital o analógico. Esta lectura está en función de la diferencia de potencial establecida entre un electrodo indicador y un electrodo de referencia usando como solución de ajuste de la escala del medidor de pH, una solución reguladora del mismo.

Se ajusta el equipo con la solución reguladora de pH adecuada al rango en que se realizará la determinación. Posteriormente determínese el valor del pH de la muestra.
(21)

2.3.5.1.6 DETERMINACIÓN DE LOS SÓLIDOS TOTALES

La determinación de la variación de la masa, debido a la pérdida o eliminación de sustancias volátiles por acción del calor, mediante un proceso de evaporación de la porción de ensayo y secado del residuo en estufa, hasta masa constante, se le asigna como sólidos totales.

5.0 mL del extracto se llevan a una cápsula previamente tarada a 105°C, se evapora sobre baño de agua hasta que el residuo esté aparentemente seco. Se pasa entonces hacia una estufa y se deja hasta peso constante (aproximadamente 3 horas). Se retira la cápsula de la estufa y se coloca en una desecadora hasta que alcance la temperatura ambiente.

Para obtener la masa constante entre una pesada y otra se mantendrá un tiempo de secado de 60 minutos.

Expresión de los resultados:

La cantidad de sólidos totales, expresado en % R, se calcula por la siguiente fórmula:

$$St = \frac{Pr - P}{V} * 100$$

Dónde:

Pr = masa de la cápsula más el residuo (g).

P = masa de la cápsula vacía (g).

V = volumen de la porción de ensayo.

100 = factor matemático. (21)

2.3.6 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

1. Sobre 1 gramo de droga en polvo se agrega 10 mL de metanol.
2. La mezcla se agita mecánicamente durante 10 minutos y luego se mantiene sin agitación por 24 horas a temperatura ambiente.
3. El extracto se filtra y concentra a presión reducida a 35°C.
4. Una porción del extracto seco se disuelve en Metanol (1 mg/100 µL).
5. Se aplica 10 µL del concentrado en una placa cromatográfica de sílica gel 60F₂₅₄ con la ayuda de un capilar.
6. Se deja secar después de cada aplicación
7. Se introduce la placa en la cuba cromatográfica.
8. Se utilizan dos sistemas cromatográficos como fase móvil:

9. La primera fase móvil recorre hasta la mitad de la placa cromatográfica.
10. Luego la placa es secada y corrida completamente en el segundo sistema de solvente, hasta que el solvente recorra las $\frac{3}{4}$ partes de la placa.
11. Retirar de la cuba y dejar secar.
12. Se revela la placa y dejar secar, calentar en la estufa a 110°C y dejar enfriar.
13. Finalmente anotar el Rf.

Absorbente: Sílica gel 60F₂₅₄.

Sistema de solventes:

Primer sistema de solventes: Cloroformo - Metanol - Agua (10:1:005).

Segunda sistema de solvente: Cloroformo.

Revelador: Ácido sulfúrico al 18%. (44)

CÁLCULO:

$$Rf = \frac{\textit{Distancia recorrida de la muestra}}{\textit{Distancia recorrida del solvente}}$$

2.3.7 CUANTIFICACIÓN DE β -SITOSTEROL DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

Para este ensayo se utilizó el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

PRINCIPIO

Consiste en una cromatografía de partición en fase reversa, fase móvil polar con la detección en el campo ultravioleta a una longitud de onda de 210 nm.

CONDICIONES

- Columna: C18
- Flujo: 1 mL/min.
- Detector: UV Visible 210 nm.
- Fase móvil: Acetonitrilo - Metanol - Agua (60:30:10)

PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR DE β -SITOSTEROL

1. Pesar exactamente 0.0125 g de β -Sitosterol estándar.
2. Aforar a 250 mL con Fase móvil (solución estándar de β -Sitosterol).
3. Tomar 1 mL y aforar a 10 mL con Fase móvil.
4. Filtrar el sobrenadante con acrodiscos de membrana de poro 0.22 μ m.
5. Colocar en el vial de vidrio para su inyección. (44)

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

1. Partiendo del extracto alcohólico con una concentración de 5000 ppm.
2. Tomar exactamente posible 1 mL del extracto y aforar a 100 mL con Fase móvil.
3. De la dilución tomar 1 ml y aforar a 10 mL con Fase móvil.
4. Filtrar el sobrenadante con acrodiscos de membrana de poro 0.22 µm.
5. Colocar en el vial de vidrio para su inyección. (44)

CUANTIFICACIÓN DE β-SITOSTEROL

$$\text{Concentración de } \beta - \text{sitosterol} = \frac{A.M.*C.E.*F.D.}{A.E.}$$

Dónde:

A.M.= Área de la muestra

C.E.= Concentración del estándar

A.E.= Área del estándar

F.D.= Factor de dilución

2.3.8 EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

2.3.8.1 DISEÑO EXPERIMENTAL

Se utilizaron 18 ratas albinas, con un peso entre 254 – 396 g, niveles basales de Colesterol total (≤ 200 mg/dL) y niveles basales de Triglicéridos (≤ 150 mg/dL). Siendo

observadas durante una semana antes del inicio del experimento, para confirmar su buen estado de salud.

Se procedió a Colocar en cada jaula 1 rata, se rotula la jaula con la siguiente información, según corresponda.

- Grupo, numeración.
- Tipo de ensayo
- Sexo.
- Edad.
- Peso.
- Dosis de a administrar.
- Fecha de inicio de la administración.
- Fecha de finalización de la administración.

Se conformaron seis grupos de tres animales cada uno, de la siguiente manera:

Blanco (B): Dieta normal.

Control negativo (C-): Dieta hipergrasa.

Control positivo (C+): Dieta hipergrasa + Atorvastatina (10 mg/Kg).

Tratamiento 1 (T1): Dieta hipergrasa + 0,13 mL de Extracto (1,22 mg β -sitosterol/Kg).

Tratamiento 2 (T2): Dieta hipergrasa + 0,29 mL de Extracto (2,49 mg β -sitosterol/Kg).

Tratamiento 3 (T3): Dieta hipergrasa + 0,62 mL de Extracto (4,87 mg β -sitosterol/Kg).

Para la fase de inducción de Hiperlipidemia se utilizó yema de huevo el mismo que fue preparado por cocimiento al igual que el hígado de res, ambos fueron administrados vía oral a voluntad del material biológico, la yema de huevo fue administrada en las dos primeras semanas de inducción y el hígado de res en la tercera semana.

Las determinaciones de los niveles plasmáticos de Colesterol total y Triglicéridos se realizó mediante un corte de 2 mm en la punta de la cola con una tijera, para obtener una gota de sangre capilar, la cual se dejó caer sobre la cinta reactiva que permitió obtener un resultado mediante biorelectometría.

La atorvastatina fue triturada y disuelta en propilenglicol, antes de la administración oral.

Al grupo Control positivo se le administró Atorvastatina según el peso de la rata, mediante una sonda orogástrica, en la siguiente dosis: 10 mg/Kg.

El extracto fue llevado a sequedad a presión reducida a 35°C y reconstituido en propilenglicol, antes de la administración oral.

EL extracto fue administrado según el peso, mediante una sonda orogástrica, en la siguiente dosis. Tratamiento 1: 0,13 mL de Extracto (1,22 mg β -sitosterol/Kg), Tratamiento 2: 0,29 mL de Extracto (2,49 mg β -sitosterol/Kg), Tratamiento 3: 0,62 mL de Extracto (4,87 mg β -sitosterol/Kg).

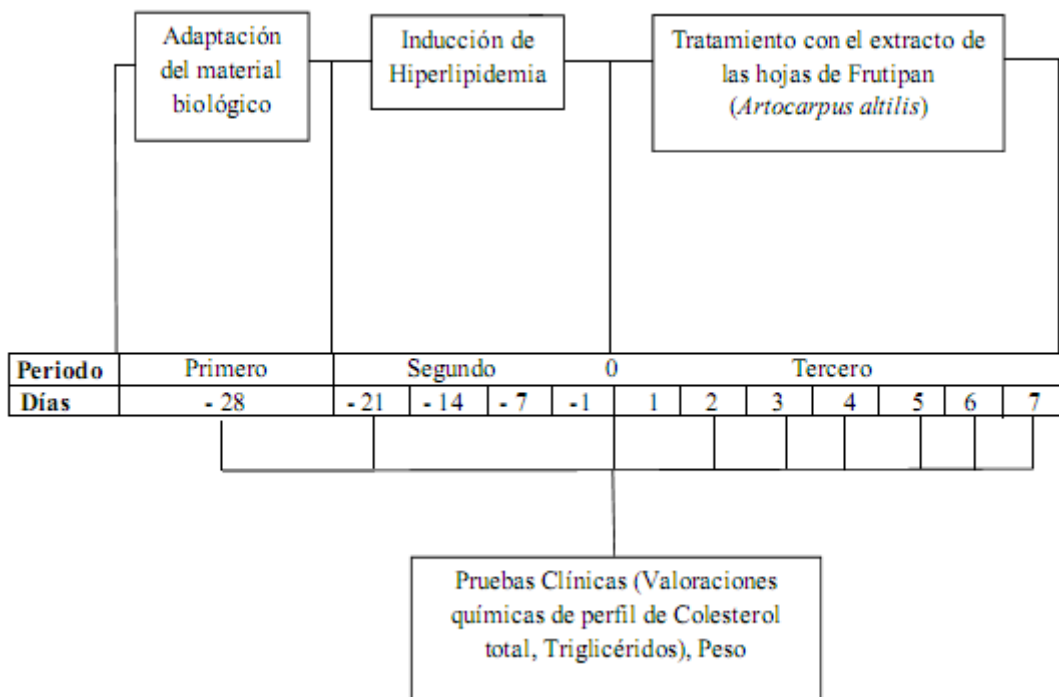
Dichas determinaciones y administraciones se llevaron a cabo a la misma hora a lo largo del proceso de experimentación. (67)

2.3.8.1.1 ESQUEMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

1er PERIODO: Periodo de adaptación del material biológico. Condiciones iniciales: peso y pruebas clínicas.

2do PERIODO: Inducción de la patología (Hiperlipidemia). Peso y pruebas clínicas para comprobar la inducción.

3er PERIODO: Tratamiento a base del extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). Condiciones finales: peso, pruebas clínicas.



FUENTE: BASADO EN LA ESQUEMATIZACIÓN LINEAL DEL PROCESO EXPERIMENTAL DEL BIOTERIO, DE LA ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA, FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO.

2.3.9 EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

2.3.9.1 PROCEDIMIENTO

1. Colocar en cada jaula 1 rata, rotular la jaula con la siguiente información.
 - Número.
 - Tipo de ensayo
 - Sexo.
 - Edad.
 - Peso.
 - Dosis de la infusión a administrar.
 - Fecha de inicio de la administración de la infusión
 - Fecha de finalización de la administración de la infusión.
2. Pesar cada rata, y en base a su peso calcular el volumen de la infusión a administrar, según la dosis que le corresponde.
3. Dosis a ser administradas: 1 mg/Kg, 50 mg/Kg, 500 mg/Kg.
4. Las dosis se calcularon por el contenido de β -sitosterol en el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*).
5. Como el estudio es agudo, administrar la infusión el primer día, y mantener en observación los siguientes días, anotar cualquier observación cada día en la tabla.
6. Observar la reacción de los animales, y anotar los resultados en la tabla correspondiente.
7. A las ratas que mueran en el transcurso del ensayo, realizar disección, y colocar el hígado, riñones, estómago, en refrigeración, para posterior estudio histológico, macro y microscópico, por parte de un Dr. Histopatólogo.
8. Al finalizar el ensayo sacrificar todos los animales, y utilizar la población para realizar estudios histopatológicos, macro y microscópico.

9. Calcular la DL_{50} , según el método de Karber y Berhrens, con la siguiente fórmula:

$$DL_{50} = DF - \frac{(a * b)}{N}$$

Donde:

$$a = \frac{\text{Suma de muertes de dos lotes consecutivos}}{2}$$

b = diferencia entre dos dosis consecutivas en mg.

N = número de animales por lote.

DF = Primera dosis que mata a todos los animales.

Anotar los datos de mortalidad en una tabla, y reportar los datos en g/Kg.

10. Establecer, según los signos de toxicidad más comunes, los efectos tóxicos de la infusión.

11. Utilizar 4 ratas por cada dosis para el estudio. (67)

2.3.9.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

Aleatoriamente se conformaron cuatro grupos experimentales, tres grupos tratados y uno como testigo de cuatro ratas conformadas cada grupo.

Las dosis del extracto a ser administrado llevar a sequedad a presión reducida de 35°C y reconstituirlas con Propilenglicol.

Se administraron las infusiones por vía oral mediante sonda orogástrica a los animales de experimentación con un ayuno previo de 16 a 18 horas, en este caso se utilizaron ratas albinas.

Se realizaron terapias agudas con una dosis única.

Los animales fueron observados individualmente durante los primeros 30 minutos, con especial atención durante las primeras 4 horas y diariamente hasta los 14 días del experimento. Se observaron todos los signos que presentaron los animales y se anotaron en las tablas correspondientes, además se tomaron los datos para el cálculo de la DL₅₀.

El tiempo que duró la prueba fue de 17 días. (3 de aclimatación y 14 de ensayo). El grupo control recibió el mismo volumen de propilenglicol.

2.3.10 ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

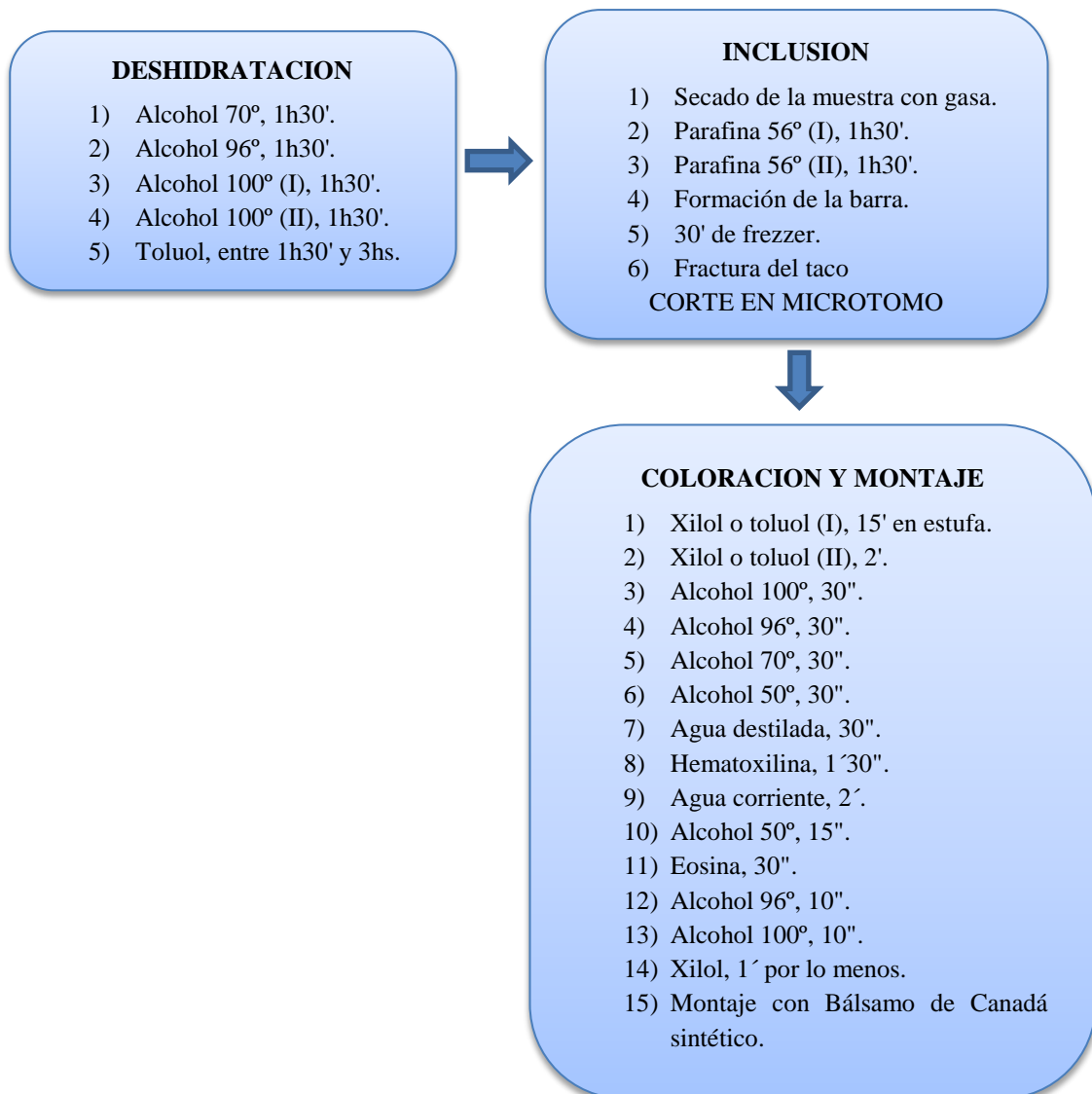
Para verificar los efectos toxicológicos que puede presentar como producto de la administración de las dosis estudiadas, sobre los órganos farmacocinéticos mas importantes (ESTOMAGO, HIGADO, RIÑON), se realizó el Análisis histopatológico de los sujetos de cada uno de los grupos, cuyo trabajo fue realizado gracias a la colaboración del Dr. Oswaldo Duque (PATOLOGO SOLCA- RIOBAMBA) y al Dr. Javier Robles (BQF SOLCA-RIOBAMBA). (Ver Anexo N° 21)

2.3.10.1 PROCEDIMIENTO EXTRACCION DE ORGANOS

1. Sacrificar a los animales de estudio. Efectuar la disección con material estéril.
2. Extraer cuidadosamente el estómago, hígado y riñón sin romperlos y observar su morfología macroscópica.

- Colocar los órganos en un vial estéril con formol buferado bien rotulado. Colocar los animales y todos los materiales en una bolsa de bioseguridad, cerrar y desechar adecuadamente. (55)

2.3.10.2 PROCESAMIENTO DE LOS TEJIDOS -TECNICA HISTOLOGICA TINCION HEMATOXILINA.EOSINA.



FUENTE:<http://bibliotecavirtual.dgb.umich.mx:8083/jspui/bitstream/123456789/110/1/MANUALDEPROCEDIMIENTOSYTECNICASHISTOPATOLOGICAS.pdf>

FIGURA N° 12. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS HISTOPATOLÓGICAS

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

3.1 CONTROL DE CALIDAD DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

Previa utilización de la droga vegetal en la investigación del efecto hipolipemiante, se recomienda la realización de las pruebas de control de calidad de la droga seca de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*).

3.1.1 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD

3.1.1.1 MÉTODO GRAVIMÉTRICO

En la droga seca de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), mediante el método gravimétrico se obtuvieron los siguientes resultados.

CUADRO No 1. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA HUMEDAD DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JUNIO 2012.

	%HUMEDAD	LIMITE DE HUMEDAD
Droga seca	13,08	Hasta 14%

Los resultados expresados en el cuadro 1, nos indica que el contenido de humedad es de 13,08% en droga seca de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), con lo que comprobamos que se encuentra dentro del límite normal. Este parámetro es muy importante porque evidencia la estabilidad de la droga seca, ya que habiendo menor contenido de humedad se evita la proliferación de bacteriana, hongos, insectos y la hidrólisis de constituyentes que pueden provocar el deterioro de la droga.

3.1.2 DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES, CENIZAS SOLUBLES EN AGUA Y CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO.

En la droga seca de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), mediante el método gravimétrico de la determinación de cenizas totales, cenizas solubles en agua e insolubles en ácido clorhídrico se obtuvieron los siguientes resultados.

CUADRO No 2. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES, CENIZAS SOLUBLES EN AGUA E INSOLUBLES EN HCL DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JUNIO 2012.

	% CENIZAS TOTALES	% CENIZAS SOLUBLES EN AGUA	% CENIZAS INSOLUBLES EN ÁCIDO CLORHÍDRICO	LÍMITE DE ACEPTABILIDAD SEGÚN LA USP
				Cenizas totales 12%
Droga seca	11,16	4,82	2,34	Cenizas solubles en agua 5%
				Cenizas insolubles en ácido clorhídrico 5%

El resultado expresado en el cuadro 2, indica que en la droga seca de Frutipan (*Artocarpus altilis*) el contenido de cenizas totales de 11,16% mientras que las cenizas solubles en agua 4,82% y cenizas insolubles en ácido clorhídrico 2,34%. Estos porcentajes son aceptados ya que están dentro de los límites de la USP.

La determinación de cenizas representa el contenido en sales minerales o en materia inorgánica de la droga. Además nos permite descubrir las falsificaciones por otras drogas. La ceniza resultante de la incineración del material vegetal puede ser fisiológica, si proviene de los componentes minerales de la propia planta o derivada de materia extraña, principalmente suelo, adherida a la superficie de la droga.

El contenido de cenizas totales es importante e indica, en cierta medida, el cuidado que se ha tenido en la preparación de la droga.

3.2 PARÁMETROS DE CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE LA DROGA VEGETAL

CUADRO No 3. RESULTADOS DEL EXAMEN FÍSICO DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE ANÁLISIS TÉCNICOS ÁREA DE MICROBIOLOGÍA. ESPOCH. JUNIO 2012.

	EXAMEN FÍSICO		
	ASPECTO	COLOR	OLOR
Droga seca	Normal	Verde	Característico herbal

El resultado expresado en el cuadro 3, indica que la droga seca de Frutipan (*Artocarpus altilis*), presentó un aspecto normal, libre de cuerpos extraños o impurezas, color verde característico de las hojas y el olor herbal característico de la especie.

CUADRO No 4. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL EXAMEN MICROBIOLÓGICO POR EL MÉTODO DE PETRIFILM DE LA DROGA SECA DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE ANÁLISIS TÉCNICOS ÁREA DE MICROBIOLOGÍA. ESPOCH. JUNIO 2012.

DETERMINACIONES MICROORGANISMOS	VALORES DE REFERENCIA MÁXIMO*	VALORES ENCONTRADOS DROGA SECA
Aerobios mesófilos UFC/g	1×10^7	3×10^5
Coliformes totales UFC/g	----	0
Coliformes fecales y <i>Escherichia coli</i> UFC/g	10	0

FUENTE: Concentración máxima para vegetal medicinal, para uso en infusión. OMS Guía para la evaluación de la calidad de los vegetales medicinales en lo referente a contaminantes y residuos. OMS 2007.

Los valores reportados se encuentran dentro de los parámetros considerados en la OMS 2007 de microorganismos para vegetal medicinal, lo que es indicativo de la calidad de las técnicas de producción y cosecha empleada.

3.3 CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO BLANDO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

El análisis de control de calidad se realizó sobre el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) obtenido por maceración de la droga seca con etanol al 96%.

3.3.1 TAMIZAJE FITOQUÍMICO

El tamizaje fitoquímico se realizó con el fin de determinar cualitativamente los principales grupos químicos presentes en las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*).

El tamizaje fitoquímico se realizó en el extracto alcohólico, etéreo y acuoso simultáneamente.

CUADRO N° 5. TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ETÉREO, ALCOHÓLICO Y ACUOSO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.

ENSAYO	METABOLITO	EX. ETÉREO	EX. ALCOHÓLICO	EX. ACUOSO
Sudan	Aceites y grasas	+	-	-
Baljet	Lactonas y cumarinas	++	++	-
Dragendorff	Alcaloides	++	+++	+
Mayer	Alcaloides	+	+++	+
Wagner	Alcaloides	+	+++	+
Liebermann-Burchard.	Triterpenos y/o esteroides	+++	+++	-
Catequinas	Catequinas	-	++	-
Resinas	Resinas	-	++	-
Fehling	Azúcares reductores	-	+	+
Espuma	Saponinas	-	++	++
FeCl₃	Taninos	-	+	+
Borntrager	Antraquinonas	-	+	-
Shinoda	Flavonoides	-	++	++
Antocianidinas	Flavonoides	-	++	-
Mucilagos	Mucilagos	-	-	-
Principios Amargos	Principios Amargos	-	-	+

Interpretación de la tabla: (-) no presencia del metabolito, (+) baja evidencia, (++) evidencia, (+++) alta evidencia.

En el cuadro 5, se muestra los resultados obtenidos en el análisis del tamizaje fitoquímico de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) realizado en los extractos alcohólico, etéreo y acuoso, el mismo arrojó la presencia de aceites y grasas, lactonas y cumarinas, alcaloides, esteroides, catequinas, resinas, azúcares reductores, saponinas, taninos, antraquinonas, flavonoides y principios amargos, no existe la presencia de mucilagos.

Estos resultados concuerdan con los reportados en la literatura, Plantas Medicinales de la Amazonia Peruana realizado por MEJIA K., RENGIFO E. (2001); estos manifiestan que mediante dicho estudio el Árbol de Pan tiene los siguientes compuestos como son esteroides, fenoles, flavonoides, bases cuaternarias, resinas y triterpenos. (63)

Los resultados obtenidos difieren de LEÓN J. (2011); en relación a que en esta investigación se evidencia la presencia de aceites y grasas, catequinas, saponinas y azúcares reductores. Esta diferencia podría deberse a que las condiciones de hábitat de esta planta son muy diferentes, también a que el tamizaje fitoquímico realizado por LEÓN J., se realizó en el extracto alcohólico, mientras que en esta investigación se realizó en los extractos etéreo, alcohólico y acuoso. (19)

La importancia de realizar el tamizaje fitoquímico para esta investigación fue determinar cualitativamente la presencia de esteroides en las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). La reacción de Liebermann-Burchard, permite reconocer en un extracto la presencia de triterpenos y/o esteroides, pero la reacción de Liebermann-Burchard se emplea también para diferenciar las estructuras esteroidales de los triterpenoides, las primeras producen coloraciones azul o azul verdoso, mientras que para las segundas se observa rojo, rosado o púrpura. (21)

El ensayo de Liebermann-Burchard en los extractos etéreo y alcohólico de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) fue positivo desarrollando una coloración azul verdoso confirmando la presencia de esteroides.

Los esteroides de plantas han generado un considerable interés debido a su capacidad de disminuir lípidos plasmáticos. En evidencia de lo anterior se atribuye actividad hipolipémica a las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*).

Estudios realizados por ERICK DUFOURC (2008), destaca el papel de los fitosteroides en la evolución y adaptación de las plantas a las variaciones de temperatura atmosférica, como es el caso del Frutipan (*Artocarpus altilis*) originario de las Islas del Pacífico las cuales destacan por sus altas temperaturas atmosféricas, el contenido en fitosteroides en el Frutipan le permite adaptarse a las temperaturas atmosféricas de nuestro país. (62)

3.3.2 CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO BLANDO ALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

3.3.2.1 DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS

CUADRO N° 6. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE REQUISITOS ORGANOLÉPTICOS DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.

PARÁMETROS	EXTRACTO
Aspecto	Líquido
Color	Verde oscuro
Olor	Característico herbal
Sabor	Amargo
Consistencia	Líquido viscoso

El resultado expresado en el cuadro 6 de los requisitos organolépticos, son los característicos del extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), presentando un aspecto líquido, color verde oscuro, olor herbal característico de la especie, sabor amargo que se debe al solvente usado en la maceración y consistencia líquido viscoso.

3.3.2.2 DETERMINACIÓN DEL pH

CUADRO N° 7. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL pH DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.

PARÁMETRO	RESULTADO
pH	6,24

Los resultados expresados en el cuadro 7, nos indica que el pH es de 6,24 en el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), lo que nos indica un pH neutro alcalino. En estudios realizados sobre el Frutipan el pH se ha encontrado entre 6,1-7,4, lo que indica que se encuentra dentro del rango referencial, según LEÓN J. (2011). (19)

3.3.2.3 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA

CUADRO N° 8. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD RELATIVA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.

PARÁMETRO	RESULTADO
δ	0,8595

Los resultados expresados en el cuadro 8, nos indica que la densidad es de 0,8595 en el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), lo que nos indica que el extracto de Frutipan es menos denso que el agua.

3.3.2.4 DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN

CUADRO N° 9. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE REFRACCIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.

PARÁMETRO	RESULTADO
Índice de Refracción	1,3812

Los resultados expresados en el cuadro 9, nos indica que el Índice de Refracción es de 1,3812 en el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), es un valor útil que establece la pureza de los aceites esenciales presentes en las plantas.

3.3.2.5 DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES

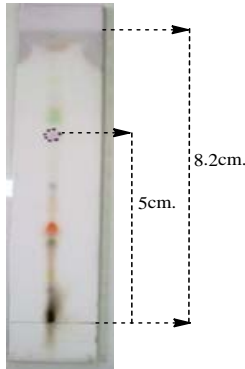
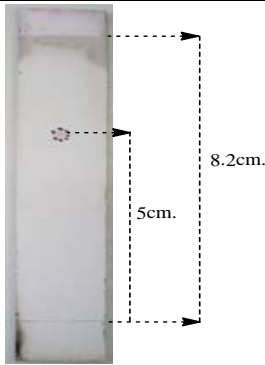
CUADRO N° 10. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE SÓLIDOS TOTALES DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.

PARÁMETRO	RESULTADO
Sólidos totales	3,37%

Los resultados expresados en el cuadro 10, nos indica que el contenido de sólidos totales es de 3,37% en el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), permite medir el total de residuos sólidos filtrables (sales y residuos orgánicos). Si su valor es alto el extracto por lo general es de mal agrado al paladar y pueden inducir una reacción fisiológica adversa en el consumidor. Este parámetro sirve para calcular la dosis para la administración a los grupos experimentales.

3.4 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*)

CUADRO N° 11. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO DE FITOQUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.

COMPUESTO IDENTIFICADO	COLOR	CÁLCULO R_f	PLACA-EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>)
β -sitosterol	Violeta-marrón	$R_f = \frac{5,0}{8,2} = 0,61$	
COMPUESTO	COLOR	CÁLCULO R_f	PLACA-ESTÁNDAR β -sitosterol
β -sitosterol	Violeta-marrón	$R_f = \frac{5,0}{8,2} = 0,61$	

Absorbente: Sílica gel 60F₂₅₄.

Sistema de solventes:

Primer sistema de solventes: Cloroformo - Metanol - Agua (10:1:005).

Segunda sistema de solvente: Cloroformo.

Revelador: Ácido sulfúrico al 18%.

Los resultados expresados en el cuadro 11, nos indica que el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), contiene β -sitosterol. La identificación de β -sitosterol fue realizada en el cromatograma comparando las manchas de color Violeta-marrón obtenidas después del revelado tanto en el estándar de β -sitosterol, como en el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). La aplicación de dos sistemas cromatográficos permite una buena separación del β -sitosterol de los otros componentes del extracto. El valor R_f del estándar de β -sitosterol calculado y el R_f del extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) fueron iguales, obteniéndose el valor de $R_f=0,61$.

La importancia de realizar la cromatografía en capa fina para esta investigación fue determinar mediante un análisis cualitativo el contenido de β -sitosterol en las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). El β -sitosterol es probablemente el esteroide de plantas más abundante y ampliamente distribuido, existe un considerable interés debido a su capacidad de disminuir lípidos plasmáticos. En evidencia de lo anterior se atribuye actividad hipolipemiente a las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). (44)

3.5 DETERMINACIÓN DE β -SITOSTEROL DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), POR EL MÉTODO DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC).

CUADRO N° 12. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE β -SITOSTEROL DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), POR HPLC. LABORATORIO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS. ESPOCH. JULIO 2012.

HPLC-EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>)		
COMPUESTO	ÁREA	RETENCIÓN
β -SITOSTEROL	141,1910	11,716min.
HPLC-ESTÁNDAR β-SITOSTEROL		
COMPUESTO	ÁREA	RETENCIÓN
β -SITOSTEROL	236,1000	11,783min.
CÁLCULO DE LA CONCENTRACIÓN DE β-SITOSTEROL DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>)		
$\text{Concentración de } \beta - \text{sitosterol} = \frac{141,1910 * 5\text{ppm} * 10^3}{236,1000}$		
$\text{Concentración de } \beta - \text{sitosterol} = \frac{141,1910 * \frac{5\text{mg}}{1000\text{mL}} * 10^3}{236,1000} = 2,99\text{mg/mL}$		
CONTENIDO DE β-SITOSTEROL DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>)		
2,99mg/g		
% DE β-SITOSTEROL DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (<i>Artocarpus altilis</i>)		
0,299%		

Sobre la base de la determinación en cromatografía en capa fina (CCF) de β -sitosterol de del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*), se procedió a su cuantificación por HPLC.

Los resultados expresados en el cuadro 12, nos indica que el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), permitió identificar y cuantificar la presencia de β -sitosterol. Los resultados fueron 2,99 mg β -sitosterol por mL de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), 2,99 mg β -sitosterol por g de droga seca de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). Estos resultados nos indican que las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) contiene 0,299% de β -sitosterol. (Ver Anexo N° 8)

3.6 ACTIVIDAD HIPOLIPEMIANTE

3.6.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

Con los resultados obtenidos en los tiempos fijados en el modelo de diseño experimental. Se procedió al análisis estadístico empleando para ello el análisis de varianza ANOVA un factor con datos agrupados, con el objetivo de encontrar la existencia de diferencias estadísticas entre los grupos experimentales y los controles, posteriormente se realizó la prueba de comparaciones múltiples a un intervalo de confianza del 95% empleando la prueba de Tukey HSD, lo que permitió evaluar que grupos son similares y diferentes con respecto a los tratamientos, utilizando para este fin el programa Estadístico G-STAT Student 2.2 (de licencia libre). Con el análisis estadístico previo se procedió a evaluar si existe o no actividad hipolipemiante de la planta en estudio, y si resulta ser igual o no al medicamento de control positivo.

CUADRO N° 13. RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.

TRATAMIENTO	DIFERENCIA DE PESO (g)
B	-9,33 ± 0,58
C (-)	-28,67 ± 5,03
C (+)	5 ± 0,00
T (1)	7 ± 0,00
T (2)	19 ± 3,46
T (3)	43,33 ± 0,58

B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

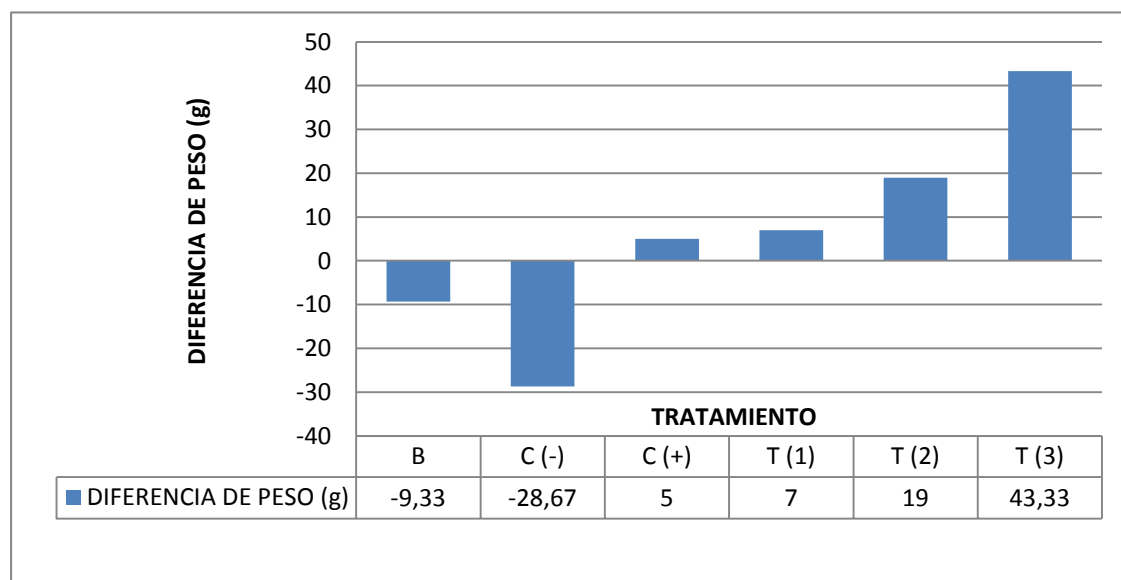
C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β-SITOSTEROL/Kg).

GRÁFICO N° 1. RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.



B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β-SITOSTEROL/Kg).

Después del tratamiento la diferencia más significativa relacionado a la disminución del peso es el tratamiento T(3) el cual posee un mayor efecto adelgazante, seguido del tratamiento T(2) y por último el tratamiento T(1) y Control Positivo ya que son los menos comparativo de los anteriores.

Se pudo determinar que la planta no produce alteraciones en el apetito de los animales, pero si en el metabolismo de los alimentos ya que dichos animales presentan una disminución del peso con respecto al grupo control.

CUADRO N° 14. RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.

TRATAMIENTO	DIFERENCIA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL)
B	3 ± 2,00
C (-)	-10,33 ± 6,51
C (+)	121,67 ± 7,57
T (1)	27,67 ± 9,87
T (2)	69,33 ± 6,81
T (3)	98,33 ± 3,79
p-valor	0,0005E-7

B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

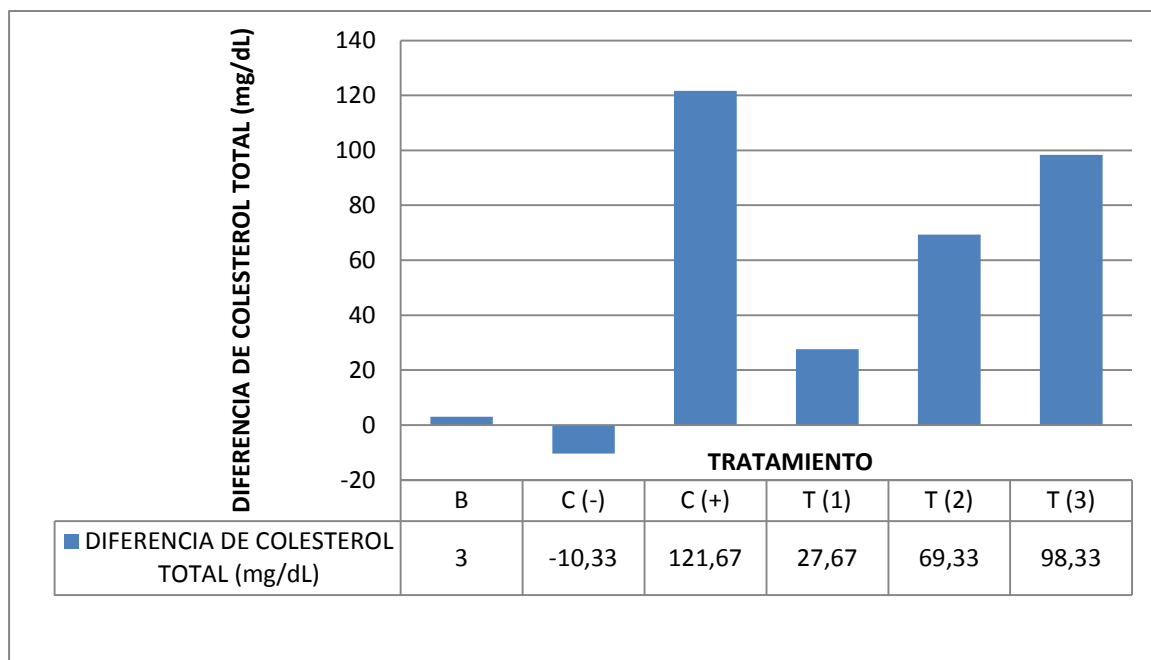
C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β-SITOSTEROL/Kg).

GRÁFICO N° 2. RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.



B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β -SITOSTEROL/Kg).

Los resultados de la diferencia en la concentración plasmática de colesterol total en cada grupo de estudio al final del tratamiento, el Control Positivo posee un mayor efecto hipolipemiante.

De los tratamientos a base de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), el tratamiento T(3) es el que posee un mayor efecto hipolipemiante con una menor dispersión de los datos en comparación con los demás grupos, seguido del tratamiento T(2) y por último del tratamiento T(1). Para analizar el dato de p-valor, es necesario considerar que si $p < \alpha$ se rechaza la hipótesis nula o $p > \alpha$ se acepta la hipótesis nula.

Ho: El extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) es ineficaz en todos los grupos.

Hi: El extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) es efectivo en al menos uno de los grupos.

En los resultados, el valor encontrado de p fue de 0,0005E-7 siendo menor a α que tiene un valor de 0,05. Por lo que se rechaza la hipótesis nula y tomamos las alternativas que nos dice que el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) es efectivo en la disminución de la concentración plasmática de colesterol total en al menos uno de los grupos de estudio.

CUADRO N° 15. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.

GRUPO	B	C (-)	C (+)	T (1)	T (2)	T (3)
N	3	3	3	3	3	3
Media	3,0000	-10,3333	121,6667	27,6667	69,3333	98,3333
Varianza	4,0000	42,3333	57,3333	97,3333	46,3333	14,3333
Desviación típica	2,0000	6,5064	7,5719	9,8658	6,8069	3,7859
Mínimo	1,0000	-17,0000	113,0000	21,0000	64,0000	94,0000
Máximo	5,0000	-4,0000	127,0000	39,0000	77,0000	101,0000

B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β -SITOSTEROL/Kg).

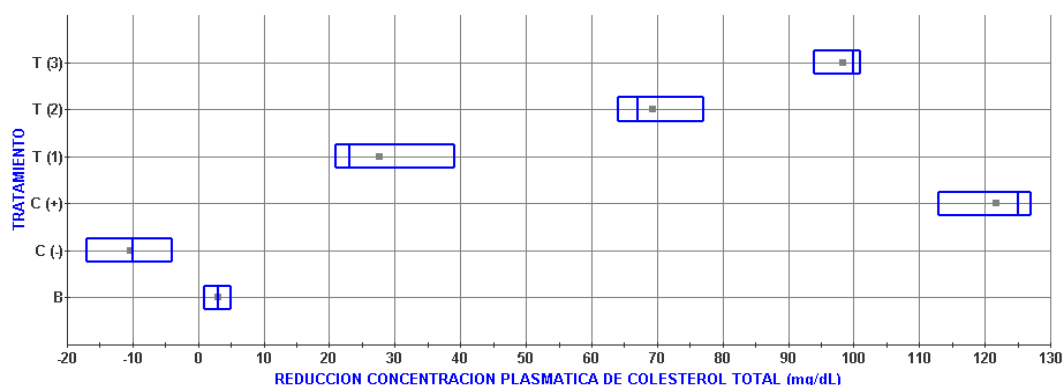
T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β -SITOSTEROL/Kg).

De acuerdo a los datos indicados en el cuadro 15, N representa el número de reactivos biológicos pertenecientes a cada grupo, el valor de la media indica el valor promedio de la disminución de la concentración plasmática de colesterol total (mg/dL) el mismo que es diferente en cada tratamiento. El signo positivo de los grupos que estuvieron bajo el tratamiento T(3), T(2), T(1) y Control Positivo, representa la disminución de la concentración plasmática de colesterol total (mg/dL) al final del estudio. El signo

negativo al grupo Control Negativo, representa el incremento de la concentración plasmática de colesterol total (mg/dL) al final del estudio.

La varianza junto con la desviación típica permite identificar que tanto se dispersan los datos alrededor de la media, es así que los grupos que matemáticamente presentan una menor dispersión son T(3) y T(2), seguido del Control Positivo, el mismo que presenta una menor dispersión que el grupo T(1), lo que significa que a pesar de poseer un efecto hipolipemiante la variabilidad de los datos del grupo T(1) es notorio y no es homogéneo.

GRÁFICO N° 3. RESULTADOS DE CAJAS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.



B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β -SITOSTEROL/Kg).

El gráfico 3, muestra de una mejor manera la tendencia de los datos, la dispersión y la posible presencia de datos atípicos. Por ello se puede evidenciar que el tratamiento que posee mejor efecto hipolipemiante es el tratamiento T(3), ya que la mayoría de los datos se acercan a la media, se puede observar que la dispersión de los 3 reactivos biológicos es menor y existe una mejor centralización de la disminución de la concentración plasmática de colesterol total (mg/dL). El tratamiento T(2), muestra un límite superior

(77) y un límite inferior (64), esto hace que la dispersión aumente. El Control Positivo que aunque posee un mayor efecto hipolipemiente su comportamiento individualizado no es homogéneo y posee un grado de dispersión notorio. El tratamiento T(1), al ser comparado con las demás formulaciones presenta una dispersión elevada y un bajo poder reductor, lo que muestra su ineficacia para la disminución de la concentración plasmática de colesterol total.

CUADRO N° 16. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO ANOVA UN FACTOR COMPARACIONES MÚLTIPLES MÉTODO TUKEY HSD AL 95% DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.

TRATAMIENTO	N	MEDIA	GRUPOS HOMOGÉNEOS
C (-)	3	-10,3333	X
B	3	3,0000	X
T (1)	3	27,6667	X
T (2)	3	69,3333	X
T (3)	3	98,3333	X
C (+)	3	121,6667	X
CONTRASTE		DIFERENCIA	+/- LÍMITE
B VS C(-)		*13,3333	*11,7482
B VS C(+)		*-118,6667	*11,7482
B VS T(1)		*-24,6667	*11,7482
B VS T(2)		*-66,3333	*11,7482
B VS T(3)		*-95,3333	*11,7482
C(-) VS C(+)		*-132,0000	*11,7482
C(-) VS T(1)		*-38,0000	*11,7482
C(-) VS T(2)		*-79,6667	*11,7482
C(-) VS T(3)		*-108,6667	*11,7482
C(+) VS T(1)		*94,0000	*11,7482
C(+) VS T(2)		*52,3333	*11,7482
C(+) VS T(3)		*23,3333	*11,7482
T(1) VS T(2)		*-41,6667	*11,7482
T(1) VS T(3)		*-70,6667	*11,7482
T(2) VS T(3)		*-29,0000	*11,7482

B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β -SITOSTEROL/Kg).

Los resultados expresados en el cuadro 16, nos indica que en la columna de grupos homogéneos que el grupo que tiene mejor efecto hipolipemiente es el Control Positivo, seguido del tratamiento T(3), tratamiento T(2) y el tratamiento T(1). Además se puede ver la influencia de los tratamientos respecto al Control Negativo.

Por lo tanto el tratamiento Control Positivo puede ser considerado como el más eficaz ya que presenta una diferencia significativa vs el Control Negativo de (132,0000), vs el Blanco de (118,6667), vs el tratamiento T(1) de (94,0000), vs el tratamiento T(2) de (52,3333), vs el tratamiento T(3) de (23,3333), respecto al límite 11,7482.

De los tratamientos a base de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). El más eficaz es el tratamiento T(3) ya que presenta una diferencia significativa vs el Control Negativo de (108,6667), vs el Blanco de (95,3333), vs T(1) de (70,6667), vs T(2) de (29,0000), respecto al límite 11,7482.

El tratamiento T(2) resulta efectivo, ya que presenta una diferencia significativa vs el Control Negativo de (79,6667), vs el Blanco de (66,3333), vs T(1) de (41,6667), respecto al límite 11,7482.

Por último el tratamiento T(1) es el menos efectivo, ya que presenta una diferencia significativa vs el Control Negativo de (38,0000), vs el Blanco de (24,6667), respecto al límite 11,7482.

Es por ello que de acuerdo a todos los datos se puede evidenciar que el tratamiento T(3) a base de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), es el más eficaz en la disminución de la concentración plasmática de colesterol total, incluso en comparación

con un medicamento hipolipemiante de efecto comprobado en el mercado como es la Atorvastatina (Control Positivo).

CUADRO N° 17. RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (*Rattus novergicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.

TRATAMIENTO	DIFERENCIA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)
B	-4,67 ± 2,31
C (-)	-8 ± 26,96
C (+)	50 ± 7,81
T (1)	9,67 ± 5,77
T (2)	21 ± 4,36
T (3)	43 ± 4,00
p-valor	0,0002

B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

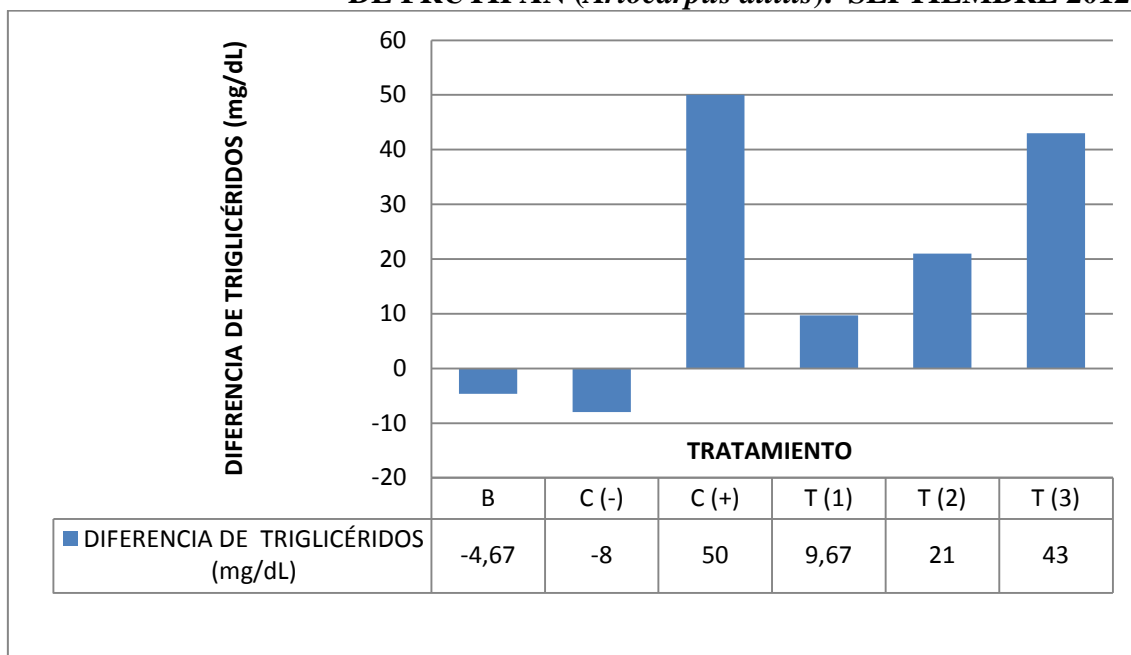
C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β-SITOSTEROL/Kg).

GRÁFICO N° 4. RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (*Rattus novergicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.



B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β -SITOSTEROL/Kg).

Los resultados de la diferencia en la concentración plasmática de triglicéridos en cada grupo de estudio al final del tratamiento, el Control Positivo posee un mayor efecto hipolipemiante.

De los tratamientos a base de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), el tratamiento T(3) es el que posee un mayor efecto hipolipemiante con una menor dispersión de los datos en comparación con los demás grupos, seguido del tratamiento T(2) y por último del tratamiento T(1). Para analizar el dato de p-valor, es necesario considerar que si $p < \alpha$ se rechaza la hipótesis nula o $p > \alpha$ se acepta la hipótesis nula.

Ho: El extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) es ineficaz en todos los grupos.

Hi: El extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) es efectivo en al menos uno de los grupos.

En los resultados, el valor encontrado de p fue de 0,0002 siendo menor a α que tiene un valor de 0,05. Por lo que se rechaza la hipótesis nula y tomamos las alternativas que nos dice que el extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) es efectivo en la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos en al menos uno de los grupos de estudio.

CUADRO N° 18. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.

GRUPO	B	C (-)	C (+)	T (1)	T (2)	T (3)
N	3	3	3	3	3	3
Media	-4,6667	-8,0000	50,0000	9,6667	21,0000	43,0000
Varianza	5,3333	727,0000	61,0000	33,3333	19,0000	16,0000
Desviación típica	2,3094	26,9629	7,8102	5,7735	4,3589	4,0000
Mínimo	-6,0000	-39,0000	45,0000	3,0000	16,0000	39,0000
Máximo	-2,0000	10,0000	59,0000	13,0000	24,0000	47,0000

B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β -SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β -SITOSTEROL/Kg).

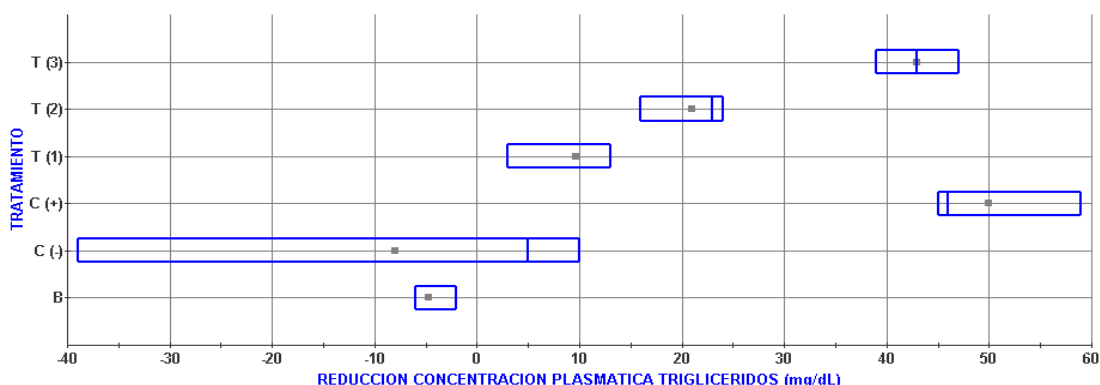
T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β -SITOSTEROL/Kg).

De acuerdo a los datos indicados en el cuadro 18, N representa el número de reactivos biológicos pertenecientes a cada grupo, el valor de la media indica el valor promedio de la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos (mg/dL) el mismo que es diferente en cada tratamiento. El signo positivo de los grupos que estuvieron bajo el tratamiento T(3), T(2), T(1) y Control Positivo, representa la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos (mg/dL) al final del estudio. El signo negativo

al grupo Control Negativo, representa el incremento de la concentración plasmática de triglicéridos (mg/dL) al final del estudio.

La varianza junto con la desviación típica permite identificar que tanto se dispersan los datos alrededor de la media, es así que los grupos que matemáticamente presentan una menor dispersión son T(3) y T(2), seguido de T(1), el mismo que presenta una menor dispersión que el grupo Control Positivo, lo que significa que a pesar de poseer un efecto hipolipemiante la variabilidad de los datos del grupo Control Positivo es notorio y no es homogéneo.

GRÁFICO N° 5. RESULTADOS DE CAJAS DE LA DIFERENCIA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.



B: BLANCO
C (-): CONTROL NEGATIVO
C (+): CONTROL POSITIVO
T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β -SITOSTEROL/Kg).
T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β -SITOSTEROL/Kg).
T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β -SITOSTEROL/Kg).

El gráfico 5, muestra de una mejor manera la tendencia de los datos, la dispersión y la posible presencia de datos atípicos. Por ello se puede evidenciar que el tratamiento que posee mejor efecto hipolipemiante es el tratamiento T(3), ya que la mayoría de los datos se acercan a la media, se puede observar que la dispersión de los 3 reactivos biológicos es menor y existe una mejor centralización de la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos (mg/dL). El tratamiento T(2), muestra un límite superior (24)

y un límite inferior (16), esto hace que la dispersión aumente. El tratamiento T(1), al ser comparado con las demás formulaciones presenta una dispersión notoria y un bajo poder reductor, lo que muestra su ineficacia para la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos. El Control Positivo que aunque posee un mayor efecto hipolipemiante su comportamiento individualizado no es homogéneo y posee un grado de dispersión mayor.

CUADRO N° 19. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO ANOVA UN FACTOR COMPARACIONES MÚLTIPLES MÉTODO TUKEY HSD AL 95% DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), EN LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.

TRATAMIENTO	N	MEDIA	GRUPOS HOMOGÉNEOS
C (-)	3	-8,0000	X
B	3	-4,6667	X
T (1)	3	9,6667	X X
T (2)	3	21,0000	X
T (3)	3	43,0000	X
C (+)	3	50,0000	X
CONTRASTE		DIFERENCIA	+/- LÍMITE
B VS C(-)		3,3333	21,3191
B VS C(+)		*-54,6667	*21,3191
B VS T(1)		-14,3333	21,3191
B VS T(2)		*-25,6667	*21,3191
B VS T(3)		*-47,6667	*21,3191
C(-) VS C(+)		*-58,0000	*21,3191
C(-) VS T(1)		-17,6667	21,3191
C(-) VS T(2)		*-29,0000	*21,3191
C(-) VS T(3)		*-51,0000	*21,3191
C(+) VS T(1)		*40,3333	*21,3191
C(+) VS T(2)		*29,0000	*21,3191
C(+) VS T(3)		7,0000	21,3191
T(1) VS T(2)		-11,3333	21,3191
T(1) VS T(3)		*-33,3333	*21,3191
T(2) VS T(3)		*-22,0000	*21,3191

B: BLANCO

C (-): CONTROL NEGATIVO

C (+): CONTROL POSITIVO

T (1): 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (2): 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β-SITOSTEROL/Kg).

T (3): 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β-SITOSTEROL/Kg).

Los resultados expresados en el cuadro 19, nos indica que en la columna de grupos homogéneos que el grupo que tiene mejor efecto hipolipemiante es el Control Positivo, seguido del tratamiento T(3), tratamiento T(2) y el tratamiento T(1). Además se puede ver la influencia de los tratamientos respecto al Control Negativo.

Por lo tanto el tratamiento Control Positivo puede ser considerado como el más eficaz ya que presenta una diferencia significativa vs el Control Negativo de (58,0000), vs el Blanco de (54,6667), vs el tratamiento T(1) de (40,3333), vs el tratamiento T(2) de (29,0000), respecto al límite 21,3191.

De los tratamientos a base de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). El más eficaz es el tratamiento T(3) ya que presenta una diferencia significativa vs el Control Negativo de (51,0000), vs el Blanco de (47,6667), vs T(1) de (33,3333), vs T(2) de (22,0000), respecto al límite 21,3191.

El tratamiento T(2) resulta efectivo, ya que presenta una diferencia significativa vs el Control Negativo de (29,0000), vs el Blanco de (25,6667), respecto al límite 11,7482.

Por último el tratamiento T(1) es el menos efectivo, ya que no presenta una diferencia significativa respecto de los otros tratamientos.

Es por ello que de acuerdo a todos los datos se puede evidenciar que el tratamiento T(3) a base de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), es el más eficaz en la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos, incluso en comparación con un medicamento hipolipemiante de efecto comprobado en el mercado como es la Atorvastatina (Control Positivo).

3.7 TOXICIDAD AGUDA

3.7.1 EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

En base a los resultados obtenidos del estudio de toxicidad aguda realizado en ratas se puede interpretar que la planta Frutipan (*Artocarpus altilis*), no produce efectos tóxicos en animales de experimentación.

3.7.1.1 SIGNOS DE TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), EN RATAS (*Rattus norvegicus*).

CUADRO N° 20. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LOS SIGNOS DE TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), EN RATAS (*Rattus norvegicus*). SEPTIEMBRE 2012.

SIGNOS	DOSIS			
	BLANCO	A1	A2	A3
	0 mg/KG	1 mg/Kg	50 mg/Kg	500 mg/Kg
	Hembras	Hembras	Hembras	Hembras
Actividad general	N	N	N	N
Sonidos vocales	-	-	-	-
Irritabilidad	-	-	-	-
Respuesta al contacto	+	+	+	+
Cambio posición de la cola	-	-	-	-
Fuerza de agarre	+	+	+	+
Reflejo auricular	+	+	+	+
Reflejo corneo	+	+	+	+
Convulsiones	-	-	-	-
Anestesia	-	-	-	-
Micción	N	N	N	N
Defecación	N	N	N	N
Hipotermia	-	-	-	-
Respiración	N	N	N	N
Erizamiento de pelos	+	+	+	+

N: NORMAL, A: AUMENTADO, D: DISMINUIDO, (+): PRESENTE, (-): AUSENTE.

Los resultados expresados en el cuadro 20, nos indica que en base a las observaciones realizadas diariamente durante el tiempo del estudio se determinó que la planta estudiada no produce signos de toxicidad, a ninguna de las dosis administradas (1 mg/Kg, 50 mg/Kg, 500 mg/Kg de peso). El extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), tampoco posee riesgo de crear alteraciones en la anatomía de los animales, ni cambios en su conducta ya que todos permanecieron con conductas iguales al grupo control.

3.7.1.2 NÚMERO DE ANIMALES MUERTOS TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), EN RATAS (*Rattus norvegicus*).

CUADRO N° 21. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE NÚMERO DE ANIMALES MUERTOS TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), EN RATAS (*Rattus norvegicus*). SEPTIEMBRE 2012.

LOTE	N	SEXO	DOSIS	DÍAS													
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
B	4	Hembras	0 mg/Kg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A1	4	Hembras	1 mg/Kg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A2	4	Hembras	50 mg/Kg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A3	4	Hembras	500 mg/Kg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

B: BLANCO

A (1): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1 mg DE β -SITOSTEROL).

A (2): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (50 mg DE β -SITOSTEROL).

A (3): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (500 mg DE β -SITOSTEROL).

Los resultados expresados en el cuadro 21, nos indica que no existió ningún animal muerto durante el estudio de la toxicidad aguda del extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*).

Con respecto a la DL₅₀: ninguna rata murió a causa de la administración del extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*). En base a estos resultados se asume que la DL₅₀ es mayor de 500 mg/Kg de peso en Ratas Wistar.

3.7.1.3 DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

CUADRO N° 22. RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.

TRATAMIENTO	DIFERENCIA DE PESO (g)
B	-2,25
A1	2
A2	6
A3	7,75

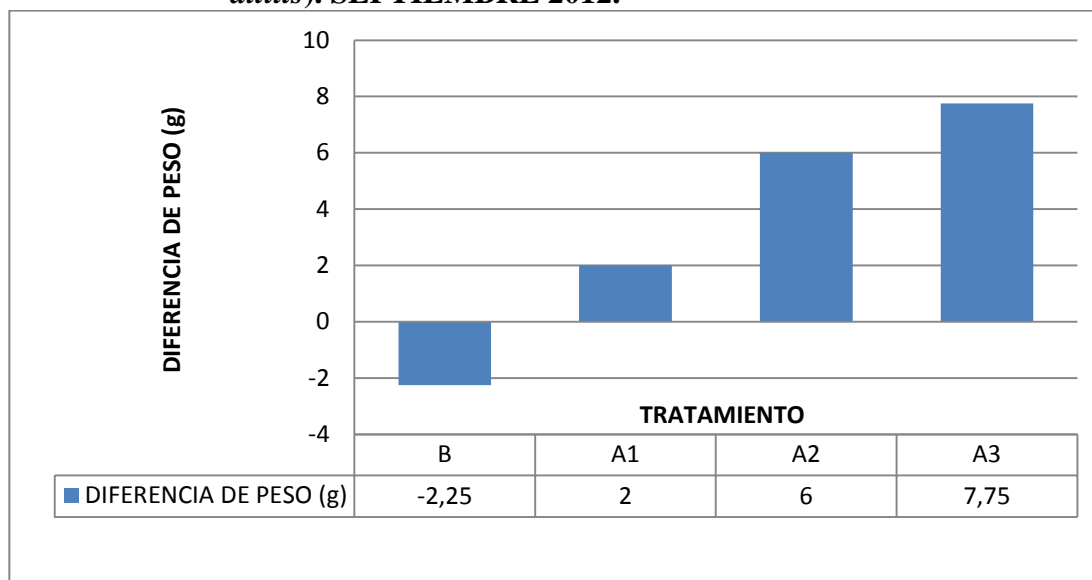
B: BLANCO

A (1): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1 mg DE β -SITOSTEROL).

A (2): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (50 mg DE β -SITOSTEROL).

A (3): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (500 mg DE β -SITOSTEROL).

GRÁFICO N° 6. RESULTADOS DE LA DIFERENCIA DE PESO CORPORAL (g) EN RATAS (*Rattus norvegicus*), TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). SEPTIEMBRE 2012.



B: BLANCO

A (1): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1 mg DE β -SITOSTEROL).

A (2): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (50 mg DE β -SITOSTEROL).

A (3): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (500 mg DE β -SITOSTEROL).

Después del tratamiento la diferencia más significativa relacionado a la disminución del peso es el tratamiento A(3) el cual posee un mayor efecto adelgazante, seguido del tratamiento A(2) y por último el tratamiento A(1) es el menos comparativo de los anteriores.

Se pudo determinar que la planta no produce alteraciones en el apetito de los animales, pero si en el metabolismo de los alimentos ya que dichos animales presentan una disminución del peso con respecto al grupo control.

3.7.2 ESTUDIO HISTOPATOLOGICO A RATAS (*Rattus norvegicus*)

CUADRO N° 23. RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO A RATA (*Rattus norvegicus*), ADMINISTRADAS EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*). LABORATORIO HISTOPATOLÓGICO DR. OSWALDO DUQUE ANDRADE. RIOBAMBA. SEPTIEMBRE 2012.

LOTE	N	SEXO	DOSIS	TEJIDO	EXAMEN MICROSCÓPICO
B	4	Hembra	0mg/Kg	Estomago	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
				Hígado	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
				Riñón	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
A1	4	Hembra	1mg/Kg	Estomago	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
				Hígado	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
				Riñón	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
A2	4	Hembra	50mg/Kg	Estomago	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
				Hígado	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
				Riñón	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
A3	4	Hembra	500mg/Kg	Estomago	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
				Hígado	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
				Riñón	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.

B: BLANCO

A (1): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1 mg DE β -SITOSTEROL).

A (2): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (50 mg DE β -SITOSTEROL).

A (3): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (500 mg DE β -SITOSTEROL).

En base a los datos del estudio histopatológico, se determinó que la planta estudiada no produce ninguna alteración en los órganos vitales de los animales experimentales.

Estudios de toxicidad crónica mediante el uso de fitosteroles en ratas, realizados por VALENZUELA (2004), indican que la administración de sitosterol es bien tolerada y no evidencia lesiones visibles o microscópicas a nivel hepático y renal. (68)

CAPITULO IV

4. CONCLUSIONES

1. Según el control microbiológico de la droga seca de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), se pudo determinar la calidad sanitaria a través del recuento de Aerobios mesófilos, Coliformes totales, Coliformes fecales y *Escherichia coli*, estos se encuentran dentro de los parámetros de referencia de la OMS (2007), se concluye que la materia prima tuvo un buen manejo y cuidado de la contaminación durante la cosecha, poscosecha y por tanto no presenta riesgo para la salud.
2. En el control de calidad de la droga seca de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) los resultados de humedad, cenizas totales, cenizas solubles en agua y cenizas insolubles en HCl, que se obtuvieron demuestran que están dentro de los límites establecidos respecto a la USP.
3. El tamizaje fitoquímico de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) ha demostrado la presencia de aceites y grasas, lactonas y cumarinas, alcaloides, esteroides, catequinas, resinas, azúcares reductores, saponinas, taninos, antraquinonas, flavonoides y principios amargos, no existe la presencia de mucílagos en dicha planta.
4. Se ha verificado la presencia de β -sitosterol en un 0,299% cuantificado en HPLC en las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), ya que es el esteroide de plantas más abundante, ampliamente distribuido y a su capacidad de disminuir lípidos plasmáticos.

5. Los 3 tratamientos a base de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) poseen efecto hipolipemiente, siendo el tratamiento T(3) a base de 0,62 mL de extracto de las hojas de Frutipan (4,87 mg β -sitosterol/Kg) el más eficaz, ya que existe una reducción significativa de la concentración plasmática de Colesterol total y Triglicéridos, incluso en comparación con un medicamento hipolipemiente de efecto comprobado en el mercado como es la Atorvastatina que fue administrado al grupo Control Positivo. En evidencia de lo anterior se atribuye actividad hipolipemiente a las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*).

6. La administración oral de infusiones de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), no produce efectos tóxicos agudos. El examen histopatológico mostró que no induce ninguna anormalidad en los órganos evaluados, estómago, hígado y riñones.

CAPITULO V

5. RECOMENDACIONES

1. Es importante que se diseñen investigaciones para identificar los principios activos contenidos en las Hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) involucrados en la actividad hipolipemiente, así como también investigar nuevas propiedades farmacológicas que muestre la planta Frutipan (*Artocarpus altilis*).
2. Elaborar una forma farmacéutica a base de hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) ya que tiene actividad hipolipemiente.
3. Realizar estudios de toxicidad a más largo plazo, ya que es sumamente importante establecer si existe o no un margen de seguridad y riesgo para las personas que hacen uso de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) por períodos muy prolongados.
4. Difundir los datos obtenidos en el tema de investigación a la población ya que es un aporte importante en el cómo sobrellevar la hiperlipidemia.

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

Comprobar el efecto hipolipemiante de las hojas de Frutipan (*Artocarpus Altilis*), en ratas (*Rattus Novergicus*), con hiperlipidemia inducida. El mismo que se realizó en el Bioterio de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Para lo cual se llevó a cabo un estudio *in vivo* en 18 rata Wistar, se conformaron 6 grupos de 3 animales cada uno, de la siguiente manera: T1 [0,13 mL de extracto de las hojas de Frutipan (1,22 mg β -sitosterol/Kg)], T2 [0,29 mL de extracto de las hojas de Frutipan (2,49 mg β -sitosterol/Kg)], T3 [0,62 mL de extracto de las hojas de Frutipan (4,87 mg β -sitosterol/Kg)], B [Blanco], C+ [Control Positivo], C- [Control negativo]. La hiperlipemia en animales se consiguió mediante una dieta hipergrasa para elevar los lípidos séricos, obteniéndose en un tiempo aproximado de 3 semanas los niveles necesarios de inducción. Posteriormente se continuó con el tratamiento de la patología mediante utilización de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*) y el empleo de Atorvastatina como control positivo durante 7 días, realizando determinaciones periódicas de niveles de colesterol total y triglicéridos mediante biorelectometría.

Los datos así obtenidos se analizaron estadísticamente mediante ANOVA un factor con datos agrupados y pruebas de Tuckey HSD (Honestly Significant Difference) a un intervalo de confianza del 95%. De los tratamientos a base de extracto de las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*), el tratamiento T(3) es el más eficaz, ya que existe una reducción de la concentración plasmática de Colesterol total de 98,33 mg/dL y Triglicéridos de 43 mg/dL, con respecto al grupo Control Positivo con una reducción de

la concentración plasmática de Colesterol total de 121,67 mg/dL y Triglicéridos de 50 mg/dL. En evidencia de lo anterior se atribuye actividad hipolipemiente a las hojas de Frutipan (*Artocarpus altilis*).

Se recomienda continuar con los estudios para determinar otras actividades biológicas como antiasmático, antidiarreico, entre otras.

SUMMARY

This research was carried out to check the hypolipidemic effect of the leaves of Breadfruit (*Artocarpus altilis*), in rats (*Rattus norvegicus*), with hyperlipidemia induced. The research was carried out in the Biochemistry and Pharmacy at Polytechnic School of Chimborazo.

For this purpose an in vivo study in rat 18 Wistar rats was conducted, it was formed 6 groups of 3 animals each, as follows: T1 [0,13 mL of extract of Breadfruit leaves (1,22 mg β -sitosterol/Kg)], T2 [0,29 mL of extract of Breadfruit leaves (2,49 mg β -sitosterol/Kg)], T3 [0,62 mL of extract of Breadfruit leaves (4,87 mg β -sitosterol/Kg)], B [White], C+ [positive Control], C- [negative Control]. The hyperlipemia in animals was achieved through a high fat diet to raise serum lipids, obtaining the necessary levels of induction in an approximate time of 3 weeks.

Thereafter the treatment continued with the pathology using breadfruit leaf extract (*Artocarpus altilis*) Atorvastatin and employing as a positive control for 7 days; periodic determinations were performed to determine the total cholesterol and triglycerides.

The data were statistically analyzed using one factor ANOVA with grouped data and Tuckey test (HSD) Honest Significant Difference, a confidence interval of 95%. Treatments based extract of the leaves of breadfruit (*Artocarpus altilis*) treatment T(3) is more effective since there is a reduction of the total cholesterol plasma concentration of 98,33 mg/dL and triglycerides of 43 mg/dL, compared to positive control group with a

reduction of total cholesterol plasma concentration of 121,67 mg/dL and triglycerides of 50 mg/dL. In evidence of this can be attributed to lipid lowering activity sheets breadfruit (*Artocarpus altilis*).

It is recommended to continue with studies to determine other biological activities such as anti-asthmatic, anti-diarrhea, among others.

CAPITULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA

7.1 REVISIÓN DE LIBROS

1. **ABRAHAM, M., PADMAKUMARY, G. & FAIR, M. C.,** Twig blight of *Artocarpus incise.*, Indian., *Phytopathology.*, 1988., Pp. 41, 629.
2. **ACERO, L. E., BERNAL, H. & VALLEJO C.,** Guía para el cultivo y aprovechamiento del árbol del pan. *Artocarpus altilis.*, Madrid-España., Editorial Convenio Andrés Bello SECAB. Ministerio de Educación y Cultura de España., 2005., P. 46.
3. **ALARCON, G. A.,** El árbol del pan *Artocarpus altilis.*, Palmira-Colombia., Universidad Nacional Palmira., 1990., P. 12.
4. **BERNARD HENRY J.,** Diagnóstico y tratamiento clínicos., 9a. ed., Barcelona-España., Ediciones Científicas y Técnicas, S.A., 1994., P. 195.
5. **BHAGAVAN NV.,** Bioquímica., 2a. ed., D.F.-México., Interamericana., 1983., Pp. 669-815.
6. **BLUMEL, M.,** Factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de mujeres de edad media., 13a. ed., Chile., *Rev. Méd.*, 2006., P. 40.
7. **BRANTJES, N.B.,** Nectar and the pollination of bread fruit., *Artocarpus altilis* (Moraceae)., *Acta Botánica Neerlandia.*, 1981., Pp. 30,345.

8. **CONSEJO NACIONAL DE SALUD.**, Cuadro Nacional De Medicamentos Básicos., 8a. ed., Quito–Ecuador., M.S.P., 2010., P. 10.
9. **CORREA J., BERNAL H.**, Especies Vegetales Promisorias., 1a. ed., Bogotá – Colombia., Editorial Guadalupe Ltda., 1995., P. 347.
10. **DOMÍNGUEZ X.**, Métodos de investigación fitoquímica., D.F.-México., Editorial Limusa., 1973., Pp. 55-60.
11. **ESPINOZA M., PAZOS G.**, Fisiopatología de la Dislipidemia del Paciente Obeso., Puebla-México., Universidad Autónoma de Puebla., Tesina., 2007., Pp. 26-41.
12. **FATTORUSSO V. RITTER O.**, Vademécum clínico del diagnóstico al Tratamiento., 9a ed., Buenos Aires-Argentina., Ateneo., 2001., Pp. 165, 166, 167, 1407,1408, 1972.
13. **FLÓREZ, J., J. FREIJANES.**, Farmacología Humana., 4a. ed., Barcelona-España., Masson., 2003., P. 66.
14. **GILBERTO A., MAURICIO A.**, Interpretación clínica del laboratorio., 6a. ed., Bogotá–Colombia., Editorial Medica Panamericana., 2000., Pp. 120-121.
15. **GISPERT C.**, Enciclopedia práctica de la agricultura y la ganadería., Barcelona-España., Editorial Oceano., 2003., P. 698.
16. **GÓMEZ GERIQUE JA.**, Lipoproteínas Plasmáticas., Barcelona – España., Boehringer. Mannheim S.A., 1988., P. 64.
17. **HENRY J.**, El laboratorio en el diagnóstico clínico., 20a. ed., Pennsylvania-Estados Unidos., Philadelphia., 2005., P. 232.

18. **LEHNINGER AL.,** Bioquímica., 1a. ed., Barcelona – España., Editorial Omega., 1984., Pp. 303-320.
19. **LEÓN J.,** Efecto hipoglucemiante del extracto de las hojas de frutipan (*Artocarpus altilis*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con hiperglucemia inducida., Facultad de Ciencias., Escuela de Bioquímica y Farmacia., Escuela Superior Politécnica de Chimborazo., Riobamba-Ecuador., TESIS., 2011., P. 77.
20. **LITTLE, E., & SKOLMEN, R.,** Common forest trees of Hawaii., Washington DC – U.S., Department of Agriculture., 1989., P. 321.
21. **MIRANDA, M.,** Farmacognosia y productos naturales., Universidad de la Habana., 2006., Pp. 32-44; 56-62.
22. **MONTGOMERY R., DYER RL., CONWAY TW., SPECTOR AN.,** Bioquímica Médica., Barcelona–España., Editorial Salvat., 1980., Pp. 418-430.
23. **MOREAU, RA, WHITAKER, BD, HICKS, KB.,** Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: Structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses., *Prog Lipid Res.*, 2002., Pp. 457-500.
24. **NORMAS RAMALES.,** Drogas crudas y Extractos y tinturas., NRSP., MINSAP., 1992., Pp. 309, 311-312.
25. **OCHSE J.J-SOULE M.J., DIJKMAN J.R.-WEHLBURG C.,** Cultivo y mejoramiento de plantas tropicales y subtropicales., D.F.-México., Editorial Limusa., 1986., P. 713.
26. **OSTLUND, RE, JR., RACETTE, SB, OKEKE, A, STENSON, WF.,** Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans., *Am J Clin Nutr.*, 2002., P. 75.

27. **PENG, L, KAWAGOE, Y, HOGAN, P, DELMER, D.,** Sitosterol - beta-glucoside as primer for cellulose synthesis in plants., *Science.*, 2002., Pp. 295, 147-150.
28. **RAGONE, D. & MOTLEY, T.J.,** Systematics and species limits of breadfruit (*Artocarpus, Moraceae*)., *Systematic Botany.*, 2005., P. 603.
29. **READ, SM, BACIC, T.,** Plant biology. Prime time for cellulose., *Science.*, 2002., Pp. 295, 59-60.
30. **REEVE, R. M.,** Histological structure and commercial dehydration potential of Breadfruit., *Economic., Botany.*, 1974., Pp. 28, 82.
31. **RODRÍGUEZ, A. & RODRÍGUEZ, A.,** Especies forestales utilizadas como frutales en condiciones de Cuba., Cuba., *Revista Agric.*, 2007., Pp. 13,19.
32. **SCHNEIDER, C.,** Vademécum Farmacológico Ecuatoriano., 1a. ed., Quito–Ecuador., Editorial Lexus., 2004., P. 338.
33. **VELASCO A.,** Farmacología Clínica y Terapéutica Médica., 1a. ed., Madrid–España., Mc Graw-Hill. Interamericana., 2004., P. 253.
34. **WALTER, A.,** Notas sobre los cultivares de árbol del pan., República de Vanuatu., Sociedad de Oceanía., 1989., Pp.1, 3.
35. **ZEREGA, N.C., RAGONE, D. & MOTLEY, T. J.,** Systematics and species limits of breadfruit (*Artocarpus, Moraceae*)., *Systematic Botany.*, 2005., Pp. 30, 603.
36. **ZÚÑIGA JÉSUS M. (ED),** Ciencia y Tecnología en protección y experimentación animal., Madrid-España., McGraw-Hill Interamericana., 2001., P. 90.

7.2 REVISIÓN DE INTERNET

37. ÁRBOL DEL PAN

http://www.ecoaldea.com/plmd/arbol_pan.htm

[2012/04/26](#)

38. ARTOCARPUS ALTILIS

<http://repositorio.utn.edu.ec/bitstream/123456789/493/2/02%20ICA%20097%20TESIS.pdf>

[2012/04/26](#)

39. ATORVASTATINA

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a057.htm>

[2012/04/28](#)

40. ATORVASTATINA

<http://www.genamerica.info/html/atorvastatina.htm>

[2012/04/28](#)

41. ATORVASTATINA

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a057.htm>

[2012/05/01](#)

42. ATORVASTATINA

<http://www.plmfarmacias.com/ecuador/DEF/PLM/productos/25565.htm>

[2012/05/01](#)

43. COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS

http://www.natursalus.com/fichas_natursalus/nutricion/trigliceridos_olesterol.html

[2012/05/04](#)

44. DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DEL B-SITOSTEROL

http://web.usach.cl/clinicayciencia/vol2_n2/articulos/investigacion.pdf

2012/05/05

45. DROGA CRUDA, CONTROL DE CALIDAD DEFINICIÓN

<http://elergonomista.com/fitoterapia/definiciones.htm>

2012/04/15

46. E P I D E M I O L O G Í A

<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2006/sem50/pdf/edit5006.pdf>

2012/04/09

47. ESTEROLES

<http://farmacia.udea.edu.co/~ff/esteroles2001.pdf>

2012/05/08

48. ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE MEDICAMENTOS HETEROCÍCLICOS

[http://es.scribd.com/doc/22561362/Estructuras-Quimicas-de-](http://es.scribd.com/doc/22561362/Estructuras-Quimicas-de-Medicamentos-Heterociclicos)

[Medicamentos-Heterociclicos](http://es.scribd.com/doc/22561362/Estructuras-Quimicas-de-Medicamentos-Heterociclicos)

2012/05/12

49. ETNOBOTÁNICA DE LA AMAZONIA PERUANA

[http://repository.unm.edu/bitstream/handle/1928/11667/Etnobot%C3%A1](http://repository.unm.edu/bitstream/handle/1928/11667/Etnobot%C3%A1nica%20de%20la%20amazon%C3%ADa%20peruana.pdf?sequence=1)

[nica%20de%20la%20amazon%C3%ADa%20peruana.pdf?sequence=1](http://repository.unm.edu/bitstream/handle/1928/11667/Etnobot%C3%A1nica%20de%20la%20amazon%C3%ADa%20peruana.pdf?sequence=1)

2012/05/14

50. FITOSTEROLES

<http://scholar.google.com.ec/scholar?start=20&q=beta+sitosterol&hl=es&l>

[r=lang_es&as_sdt=0](http://scholar.google.com.ec/scholar?start=20&q=beta+sitosterol&hl=es&l)

2012/05/13

51. HIPERLIPIDEMIA

<http://www.endocrinologia.org.mx/imagenes/archivos/Hiperlipidemias.pdf>

2012/05/09

52. HIPERLIPIDEMIAS

<http://www.medicentro.com.co/metodo-star/STAR-101/A2->

<Hiperlipidemias/A2-Hiperlipidemias.htm>

2012/05/09

53. LA UTILIZACIÓN DE ANIMALES EN EXPERIMENTACIÓN BIOMÉDICA

<http://www.oc.lm.ehu.es/Fundamentos/Doctorado/cursos/CirExp/005.pdf>

2012/06/03

54. LÍPIDOS

<http://es.scribd.com/josuekstillio/d/18788278-Bioquimica-Estructural-y->

<Aplicada-a-La-MedicinaPACHECO DANIEL L.>

2012/04/24

55. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS HISTOPATOLÓGICAS

<http://bibliotecavirtual.dgb.umich.mx:8083/jspui/bitstream/123456789/11>

<0/1/MANUALDEPROCEDIMIENTOSYTECNICASHISTOPATOLOGI>

<CAS.pdf>

2012/06/07

56. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS

<http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/159.pdf>

2012/05/19

57. METABOLISMO DE LAS GRASAS

http://www.uco.es/master_nutricion/nb/Linder%20metabolismo/grasas.pdf

2012/04/21

58. METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/apfisiopsist/nutricion/NutricionPDF/Metabolismo.pdf>

2012/04/21

59. METABOLISMO DE LÍPIDOS

<http://bioquimicarmc.files.wordpress.com/2008/10/metabolismo-lipidos.pdf>

2012/04/21

60. MORACEAE

<http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V23P81-94.pdf>

2012/04/24

61. OMS: DATOS Y ESTADÍSTICA

<http://www.who.int/whosis/es/>

2012/04/01

62. PAPEL DE LOS FITOSTEROLES EN ADAPTACIÓN DE LAS PLANTAS A LA TEMPERATURA

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2634003/>

2012/06/24

63. PLACAS PETRIFILM™ 3MT™

http://multimedia.3m.com/mws/meiawebserver?mwld=66666UuZjcFSLXTtMxMy4xTtEVuQEcuZgVs6EVs666666&fn=HSCC%20Interp%20Guide_sp.pdf

2012/04/27

64. PLANTAS MEDICINALES DE LA AMAZONIA PERUANA

<http://www.iiap.org.pe/cdpublicaciones2011/documentos/pdf/libros/34.pdf>

2012/04/28

65. PLANTAS MEDICINALES DE LOS ANDES ECUATORIANOS

<http://www.beisa.dk/Publications/BEISA%20Book%20pdfer/Capitulo%2018.pdf>

2012/04/26

66. RATTUS NOVERGICUS

<http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/exoticas/fichaexoticas/Rattusnovergicus00.pdf>

2012/05/10

67. TECNICAS DE COMPROBACION DE ACTIVIDAD TERAPEUTICA DE LAS PLANTAS MEDICINALES

http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/mednat/comprobacion_de_la_actividad_terapeutica_de_las_plantas.pdf

2012/05/20

68. TOXICIDAD DE FITOSTEROL

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10456681>

2012/06/24

CAPITULO VIII

8. ANEXOS

ANEXO 1. ELABORACIÓN DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).



ANEXO 2. DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LAS HOJAS SECAS Y TRITURADAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*), POR MÉTODO PETRIFILM.








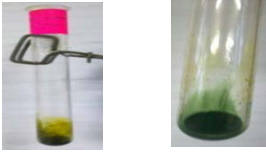
ANEXO 3. DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES DE LAS HOJAS SECAS Y TRITURADAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).


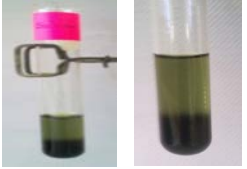

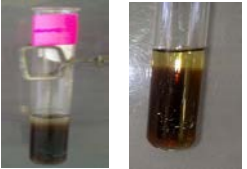
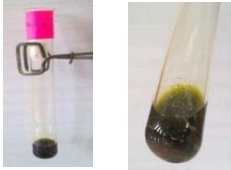
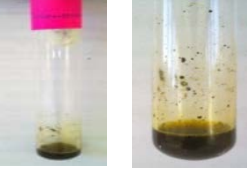
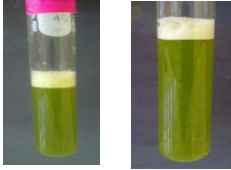



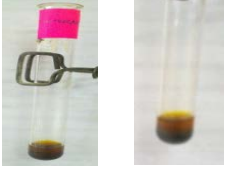


ANEXO 4. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DE LAS HOJAS SECAS Y TRITURADAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

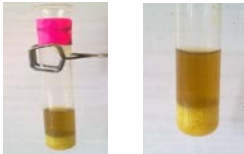
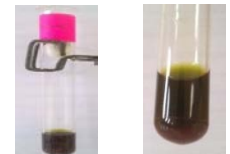
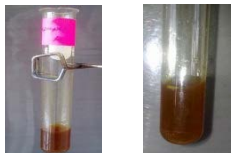
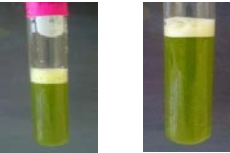
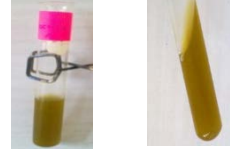


ANEXO 5. TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ETÉREO, ALCOHÓLICO Y ACUOSO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ETÉREO	
ENSAYO	IMAGEN
SUDAN	
DRAGENDORFF	
MAYER	
WAGNER	
BALJET	
LIEBERMANN-BURCHARD	

TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO			
ENSAYO	IMAGEN	ENSAYO	IMAGEN
CATEQUINAS		SHINODA	
RESINAS		ANTOCIANIDINAS	
FEHLING		DRAGENDORFF	
ESPUMA		MAYER	
Cl₃Fe		WAGNER	
BORNTRAGER			

TAMIZAJE FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO ACUOSO

ENSAYO	IMAGEN	ENSAYO	IMAGEN
DRAGENDORFF		SHINODA	
MAYER		FEHLING	
WAGNER		ESPUMA	
Cl₃Fe		MUCILAGOS	

ANEXO 6. PARÁMETROS DEL CONTROL DE CALIDAD DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).

pH



DENSIDAD RELATIVA



ÍNDICE DE REFRACCIÓN



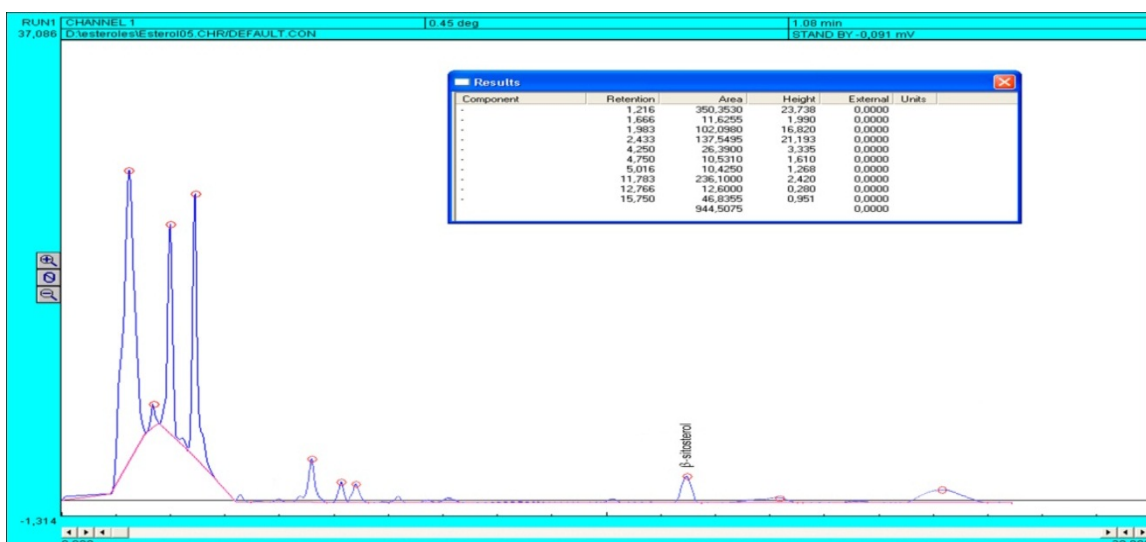
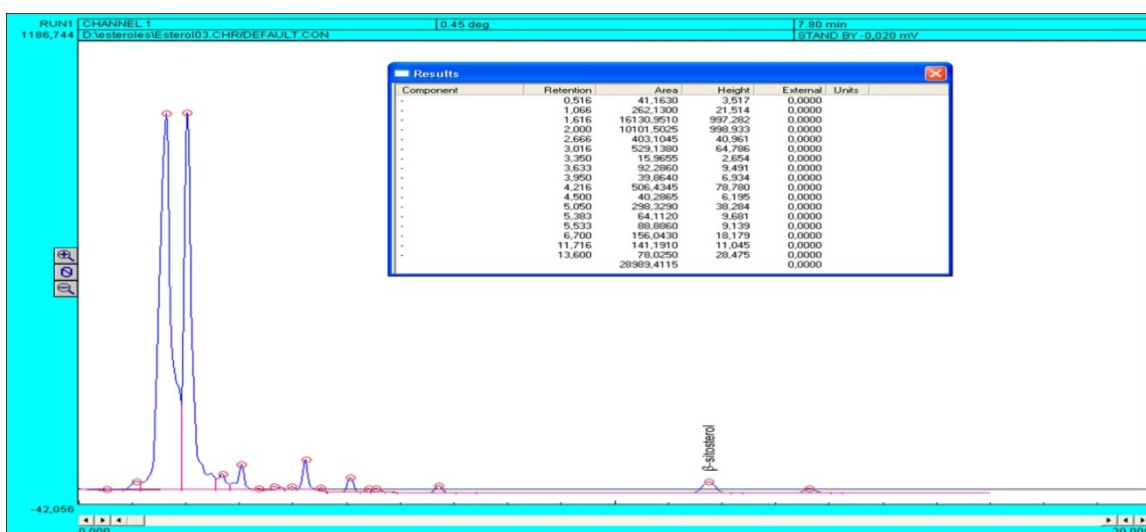
SÓLIDOS TOTALES



ANEXO 7. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).



ANEXO 8. CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC) DEL EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).



**ANEXO 9. INDUCCIÓN DE HIPERLIPIDEMIA A RATAS (*Rattus norvegicus*),
MEDIANTE DIETA HIPERGRASA.**



**ANEXO 10. PREPARACIÓN DE LAS DOSIS DE ATORVASTATINA Y
EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).**



**ANEXO 11. ADMINISTRACIÓN DE LAS DOSIS DE ATORVASTATINA Y
EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*),
EN RATAS (*Rattus norvegicus*)**



ANEXO 12. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL Y TRIGLICÉRIDOS DE RATAS (*Rattus norvegicus*). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.



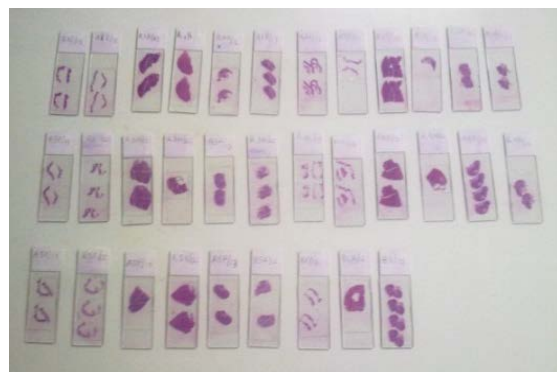
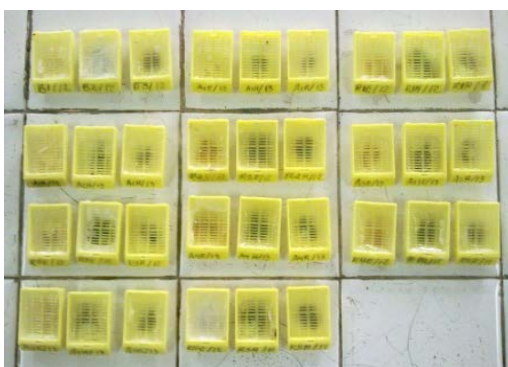
ANEXO 13. MEDICIONES DEL PESO CORPORAL DE RATAS (*Rattus norvegicus*). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.



ANEXO 14. ENSAYO DE TOXICIDAD AGUDA EN RATAS (*Rattus norvegicus*), ADMINISTRADAS EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).



ANEXO 15. ESTUDIO HISTOPATOLOGICO A RATAS (*Rattus norvegicus*), ADMINISTRADAS EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*).



ANEXO N 16. REPORTE DE RESULTADOS DEL EXAMEN MICROBIOLÓGICO EMITIDO POR LA TECNICA DE LABORATORIO MARITZA YANEZ. LABORATORIO DE ANÁLISIS TECNICOS-AREA DE MICROBIOLOGÍA DE LA ESPOCH.



ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO
 FACULTAD DE CIENCIAS
 LABORATORIO DE ANALISIS TECNICOS
 AREA DE MICROBIOLOGIA
 Panamericana Sur Km 1 ½ Tel/Fax 03-2960591

EXAMEN MICROBIOLÓGICO DE ALIMENTO 068-12

Tipo de muestra: Hojas de frutipan secas y trituradas

01 EXAMEN FISICO

Color: verde

Olor: Característico herbal

Aspecto: Normal, hojas trituradas

02 DETERMINACIONES	METODO USADO Y CONDICIONES DE INCUBACION	VALORES DE REFERENCIA *	VALORES ENCONTRADOS
Determinación del número de Microorganismos Aerobios Mesófilos UFC/g	Método AOAC (990.12 Recuento de aerobios en alimentos, film seco rehidratable) 35±1 °C / 48 horas ±3h	1x10 ⁷	3x10 ⁵
Determinación de Microorganismos Coliformes Totales NMP/g	Método AOAC (998.08 Recuento de coliformes totales, film seco rehidratable) 35 ± 1°C/24 ± 2h		0
Determinación de Microorganismos Coliformes fecales y <i>E. coli</i> NMP/g	Método AOAC (991.14 Recuento de coliformes y <i>Escherichia coli</i> , film seco rehidratable) 35 ± 1°C/48 ± 2h.	10	0

*Concentración máxima para vegetal medicinal, para uso en infusión. OMS Guía para la evaluación de la calidad de los vegetales medicinales en lo referente a contaminantes y residuos. OMS 2007.

03 OBSERVACIONES:

FECHA DE ANÁLISIS

Inicio	Final
09/05/12	11/05/12


 Maritza Yanez Navarrete
 Tecnica de Laboratorio


ANEXO 17. REGISTRO DE LAS MEDICIONES DEL PESO CORPORAL DE RATAS (*Rattus norvegicus*). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.

TRATAMIENTO	SEXO	NÚMERO	PESO (g)							DIFERENCIA DE PESO (g)
			DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	
B	Hembras	1	252	254	256	257	259	260	262	-10
		2	256	257	259	260	262	263	265	-9
		3	259	260	262	263	265	266	268	-9
		Promedio	255,67	257	259	260	262	263	265	-9,33
C(-)	Hembras	1	297	302	306	310	315	320	325	-28
		2	285	290	296	302	308	313	319	-34
		3	301	305	309	313	317	321	325	-24
		Promedio	294,33	299	303,67	308,33	313,33	318	323	-28,67
C(+)	Hembras	1	285	284	283	282	281	280	280	5
		2	281	280	279	278	277	277	276	5
		3	277	276	275	274	273	273	272	5
		Promedio	281	280	279	278	277	276,67	276	5
T(1)	Hembras	1	341	340	338	337	336	335	334	7
		2	317	316	315	313	312	311	310	7
		3	302	301	300	298	297	296	295	7
		Promedio	320	319	317,67	316	315	314	313	7
T(2)	Hembras	1	339	334	329	327	323	320	316	23
		2	362	359	356	353	350	347	345	17
		3	356	353	350	347	344	341	339	17
		Promedio	352,33	348,67	345	342,33	339	336	333,33	19
T(3)	Hembras	1	381	374	366	359	351	344	337	44
		2	396	389	382	375	367	360	353	43
		3	376	369	362	354	347	340	333	43
		Promedio	384,33	377,33	370	362,67	355	348	341	43,33

B: BLANCO; **C (-):** CONTROL NEGATIVO; **C (+):** CONTROL POSITIVO; **T (1):** 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β -SITOSTEROL/Kg); **T (2):** 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β -SITOSTEROL/Kg); **T (3):** 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β -SITOSTEROL/Kg).

ANEXO 18. REGISTRO DE LAS MEDICIONES DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL DE RATAS (*Rattus norvegicus*). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.

TRATAMIENTO	SEXO	NÚMERO	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL (mg/dL)							DIFERENCIA COLESTEROL TOTAL (mg/dL)
			DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	
B	Hembras	1	135	139	139	134	135	135	132	3
		2	131	135	135	131	139	133	130	1
		3	139	143	131	130	133	140	134	5
		Promedio	135	139	135	131,67	135,67	136	132	3
C(-)	Hembras	1	258	255	257	261	263	265	262	-4
		2	250	252	254	253	255	257	260	-10
		3	245	242	244	248	251	253	262	-17
		Promedio	251	249,67	251,67	254	256,33	258,33	261,33	-10,33
C(+)	Hembras	1	252	233	215	192	171	151	139	113
		2	267	247	226	203	182	160	140	127
		3	260	240	222	198	177	156	135	125
		Promedio	259,67	240	221	197,67	176,67	155,67	138	121,67
T(1)	Hembras	1	252	248	244	241	237	233	229	23
		2	259	255	251	247	243	240	238	21
		3	262	258	254	250	246	242	223	39
		Promedio	257,67	253,67	249,67	246	242	238,33	230	27,67
T(2)	Hembras	1	267	256	239	235	224	214	190	77
		2	260	250	239	229	218	208	193	67
		3	258	248	237	227	216	206	194	64
		Promedio	261,67	251,33	238,33	230,33	219,33	209,33	192,33	69,33
T(3)	Hembras	1	265	249	233	217	201	186	164	101
		2	260	244	229	213	198	182	166	94
		3	262	246	231	215	200	184	162	100
		Promedio	262,33	246,33	231	215	199,67	184	164	98,33

B: BLANCO; **C (-):** CONTROL NEGATIVO; **C (+):** CONTROL POSITIVO; **T (1):** 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β-SITOSTEROL/Kg); **T (2):** 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β-SITOSTEROL/Kg); **T (3):** 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β-SITOSTEROL/Kg).

ANEXO 19. REGISTRO DE LAS MEDICIONES DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS DE RATAS (*Rattus norvegicus*). TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.

TRATAMIENTO	SEXO	NÚMERO	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)							DIFERENCIA TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)
			DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	
B	Hembras	1	106	109	93	89	109	88	108	-2
		2	93	139	106	103	106	105	99	-6
		3	103	147	104	101	101	97	109	-6
		Promedio	100,67	131,67	101	97,67	105,33	96,67	105,33	-4,67
C(-)	Hembras	1	180	177	179	183	183	183	170	10
		2	185	182	184	188	188	188	180	5
		3	166	163	165	169	172	173	205	-39
		Promedio	177	174	176	180	181	181,33	185	-8
C(+)	Hembras	1	157	144	132	119	111	102	98	59
		2	152	144	137	129	122	114	107	45
		3	156	147	137	128	119	113	110	46
		Promedio	155	145	135,33	125,33	117,33	109,67	105	50
T(1)	Hembras	1	150	148	146	143	141	139	137	13
		2	158	156	154	152	150	148	145	13
		3	142	142	141	141	140	140	139	3
		Promedio	150	148,67	147	145,33	143,67	142,33	140,33	9,67
T(2)	Hembras	1	147	146	144	141	139	135	131	16
		2	159	155	151	146	142	137	135	24
		3	159	154	151	145	143	138	136	23
		Promedio	155	151,67	148,67	144	141,33	136,67	134	21
T(3)	Hembras	1	158	150	141	133	125	117	111	47
		2	158	149	142	130	122	119	115	43
		3	158	152	140	135	126	122	119	39
		Promedio	158	150,33	141	132,67	124,33	119,33	115	43

B: BLANCO; **C (-):** CONTROL NEGATIVO; **C (+):** CONTROL POSITIVO; **T (1):** 0,13 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1,22 mg β -SITOSTEROL/Kg); **T (2):** 0,29 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (2,49 mg β -SITOSTEROL/Kg); **T (3):** 0,62 mL DE EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (4,87 mg β -SITOSTEROL/Kg).

ANEXO 20. REGISTRO DE LAS MEDICIONES DEL PESO CORPORAL DE RATAS (*Rattus norvegicus*). ESTUDIO DE TOXICIDAD AGUDA

DOSIS (mg/Kg)	GRUPO	SEXO	NÚMERO	PESO BASAL (g)	PESO FINAL (g)	DIFERENCIA DE PESO (g)
0	B	Hembras	1	314	316	-2
			2	323	325	-2
			3	305	307	-2
			4	301	304	-3
			Promedio	310,75	313	-2,25
1	A1	Hembras	1	304	302	2
			2	325	322	3
			3	328	327	1
			4	340	338	2
			Promedio	324,25	322,25	2
50	A2	Hembras	1	321	315	6
			2	336	330	6
			3	329	323	6
			4	338	332	6
			Promedio	331	325	6
500	A3	Hembras	1	349	342	7
			2	383	374	9
			3	362	354	8
			4	346	339	7
			Promedio	360	352,25	7,75

B: BLANCO

A (1): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (1 mg DE β -SITOSTEROL).

A (2): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (50 mg DE β -SITOSTEROL).

A (3): EXTRACTO DE LAS HOJAS DE FRUTIPAN (500 mg DE β -SITOSTEROL).

**ANEXO N 21. REPORTE DE RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS
EMITIDO POR EL DR. OSWALDO DUQUE (ANATOMO-
PATOLOGO SOLCA-CHIMBORAZO).**

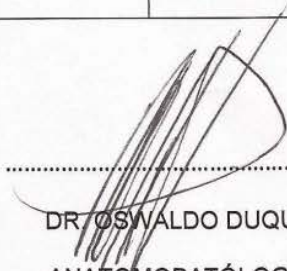
**EXAMEN HISTOPATOLÓGICO A RATAS (*Rattus norvegicus*) ADMINISTRADAS EXTRACTO DE
LAS HOJAS DE FRUTIPAN (*Artocarpus altilis*) PARA LA INVESTIGACIÓN DEL EFECTO TOXICO.**

MUESTRA	EXAMEN MACROSCÓPICO	EXAMEN MICROSCÓPICO
Blanco (B11E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3 cm Ancho:1cm Peso: 1.5g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Blanco (B11H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4cm Ancho:2.5cm Peso: 6.6g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Blanco (B11R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.7g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Blanco (B12E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3 cm Ancho:1cm Peso: 1.6g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Blanco (B12H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4cm Ancho:2.5cm Peso: 6.7g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Blanco (B12R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.8g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Blanco (B13E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3 cm Ancho:1cm Peso: 1.6g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Blanco (B13H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4cm Ancho:2.5cm Peso: 6.7g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Blanco (B13R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.8g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Blanco (B14E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3 cm Ancho:1cm Peso: 1.5g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Blanco (B14H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4cm Ancho:2.5cm Peso: 6.6g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Blanco (B14R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.7g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.

Extracto: 1mg/Kg (A11E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3cm Ancho:2cm Peso: 2.2g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 1mg/Kg (A11H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4.5cm Ancho: 3.5cm Peso: 9.4g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 1mg/Kg (A11R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.8g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 1mg/Kg (A12E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3cm Ancho:2cm Peso: 2.3g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 1mg/Kg (A12H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4.5cm Ancho: 3.5cm Peso: 9.5g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 1mg/Kg (A12R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.9g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 1mg/Kg (A13E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3cm Ancho:2cm Peso: 2.2g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 1mg/Kg (A13H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4.5cm Ancho: 3.5cm Peso: 9.4g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 1mg/Kg (A13R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.8g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 1mg/Kg (A14E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3cm Ancho:2cm Peso: 2.3g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 1mg/Kg (A14H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4.5cm Ancho: 3.5cm Peso: 9.5g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 1mg/Kg (A14R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.9g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.

Extracto: 50mg/Kg (A21E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3cm Ancho:1.5cm Peso: 2.5g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 50mg/Kg (A21H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4.5cm Ancho: 3cm Peso: 8.7g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 50mg/Kg (A21R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.8g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 50mg/Kg (A22E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3cm Ancho:1.5cm Peso: 2.4g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 50mg/Kg (A22H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4.5cm Ancho: 3.5cm Peso: 9.4g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 50mg/Kg (A22R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.9g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 50mg/Kg (A23E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3cm Ancho:1.5cm Peso: 2.5g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 50mg/Kg (A23H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4.5cm Ancho: 3cm Peso: 8.7g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 50mg/Kg (A23R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.8g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 50mg/Kg (A24E/13)	Estomago Color: Rojo Vinoso Largo: 3cm Ancho:1.5cm Peso: 2.4g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 50mg/Kg (A24H/13)	Hígado: Color: Rojo Vinoso Largo: 4.5cm Ancho: 3.5cm Peso: 9.4g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 50mg/Kg (A24R/13)	Riñón Color: Rojo Vinoso Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.9g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 500mg/Kg (A31E/13)	Estomago Color: Rojo Pálido Largo: 3cm Ancho:1.5cm Peso: 2.4g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.

Extracto: 500mg/Kg (A31H/13)	Hígado: Color: Rojo Pálido Largo:5cm Ancho: 4cm Peso: 10.7g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 500mg/Kg (A31R/13)	Riñón Color: Rojo Pálido Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.9g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 500mg/Kg (A32E/13)	Estomago Color: Rojo Pálido Largo: 2.5 cm Ancho:2cm Peso: 2.8g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 500mg/Kg (A32H/13)	Hígado: Color: Rojo Pálido Largo: 4cm Ancho:3cm Peso:8.1g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 500mg/Kg (A32R/13)	Riñón Color: Rojo Pálido Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.8g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 500mg/Kg (A33E/13)	Estomago Color: Rojo Pálido Largo: 3cm Ancho:1.5cm Peso: 2.4g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 500mg/Kg (A33H/13)	Hígado: Color: Rojo Pálido Largo:5cm Ancho: 4cm Peso: 10.7g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 500mg/Kg (A33R/13)	Riñón Color: Rojo Pálido Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.9g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.
Extracto: 500mg/Kg (A34E/13)	Estomago Color: Rojo Pálido Largo: 2.5 cm Ancho:2cm Peso: 2.8g	Mucosa gástrica de consistencia y aspecto normal; calibre de los vasos adecuada; muscularis mucosae conservada.
Extracto: 500mg/Kg (A34H/13)	Hígado: Color: Rojo Pálido Largo: 4cm Ancho:3cm Peso:8.1g	Lobulillos hepáticos de arquitectura normal; vena centrolobulillar de calibre normal; hepatocitos conservados; espacios porta normales.
Extracto: 500mg/Kg (A34R/13)	Riñón Color: Rojo Pálido Largo: 2cm Ancho:1cm Peso: 0.8g	Nefronas de distribución normal; glomérulos de circulación adecuada; espacio de Bowman de calibre normal; túbulos renales libres y de calibre normal.


 DR. OSWALDO DUQUE
 ANATOMOPATÓLOGO