

Gemfibrozilo versus aceite de Sacha Inchi en la reducción de niveles de triglicéridos séricos en *Rattus rattus var albinus*

Gemfibrozil versus Sacha Inchi oil in reducing serum triglyceride levels in Rattus rattus var albinus

Augusto Vicuña Ríos¹, Elva Julieta Izquierdo Henríquez¹, Juan Jorge Huamán Saavedra²

RESUMEN

Objetivo: Comparar efectos hipotrigliceridmiantes entre gemfibrozilo y aceite de Sacha Inchi en *Rattus rattus var albinus*.

Materiales y Método: Se utilizaron 36 especímenes, los cuales fueron divididos al azar en 2 grupos experimentales (GE1 y GE2) y un grupo control (GC). Fueron sometidos a etapa de acondicionamiento por 2 semanas, luego alimentación rica en grasa por 2 semanas; posteriormente se administró aceite de Sacha Inchi y gemfibrozilo a GE1 y GE2, respectivamente. Se midieron los niveles de triglicéridos séricos en etapa basal, post-alimentación rica en grasa y tratamiento a una y dos semanas.

Resultados: Disminución de niveles de triglicéridos séricos en GE1, GE2 y GC a dos semanas de tratamiento, de 45,57 %; 44,83 % y 27,24 % respectivamente. Diferencia de medias para GE1 y GE2 a una y dos semanas de tratamiento en relación a medias de valores post-alimentación rica en grasa, fue muy altamente significativa; y diferencia entre grupos experimentales y GC a dos semanas de tratamiento fue significativa, con homogeneidad entre GE1 y GE2 ($p=0,600$). **Conclusión:** El aceite de Sacha Inchi demostró efectos hipotrigliceridmiantes, con eficacia similar al gemfibrozilo, en *Rattus rattus var albinus*, a una y dos semanas de tratamiento.

Palabras clave: Ácidos grasos, ácidos grasos Omega-3, gemfibrozilo, triglicéridos, ratas. (DeCS/MeSH).

SUMMARY

Objective: To compare the triglyceride lowering effect of gemfibrozil against that of Sacha Inchi oil in *Rattus rattus var albinus*.

Materials and Methods: Thirty-six animals were used. They were divided in two experimental groups (GE1 and GE2) and a control group (CG). The animals underwent a conditioning stage for two weeks, afterwards they were fed with fat-rich meals; and later, the animals from the two experimental groups received Sacha Inchi oil and gemfibrozil, respectively. Serum triglyceride levels were measured at the beginning of the trial, after receiving the fat-rich food and after one and two weeks receiving the test drugs.

Results: Serum triglyceride levels had 45,57%, 44,83%, and 27,24% reductions in GE1, GE2 and CG groups, respectively, after two weeks receiving the test drugs. The mean difference of triglyceride values in GE1 and GE2 groups after one and two weeks receiving the test drugs was highly significant compared with values measured after receiving the fat-rich meals; and the difference between the experimental groups and the control group after two weeks using the test drugs was also significant, and the results obtained in the GE1 and GE2 groups were homogeneous ($p=0,600$).

Conclusion: Sacha Inchi oil showed a triglyceride lowering effect which was similar inefficacy to that of gemfibrozil in *Rattus rattus var albinus*, after one and two weeks using the test products.

Keywords: Fatty acids, fatty acids Omega-3, gemfibrozil, triglycerides, rats. (DeSC/MeSH).

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia (HTG) es la dislipidemia de presentación clínica más frecuente y forma parte del síndrome metabólico^{1,2}. Su tratamiento es con fibratos, pues reducen las concentraciones séricas de triglicéridos hasta 50 %³. El gemfibrozilo fue utilizado por primera vez, en el *Helsinki Heart Study*, reduciendo el 35 % de los triglicéridos en varones⁴, encontrándose efectos secundarios en un 5-10 % de ellos^{3,5}; por otro lado, se encontraron interacciones medicamentosas^{6,8}, haciéndose necesario el monitoreo de pacientes que recibían combinaciones de fármacos^{7,9}.

Para los seres humanos, los ácidos grasos esenciales (AGE) son necesarios en la formación estructural de las membranas celulares, ayudan a la conservación de las capas de la piel, intervienen en el metabolismo del colesterol permitiendo reducir lipoproteínas plasmáticas y además cuentan con otras propiedades¹⁰⁻¹⁵.

En nuestro medio, un aceite de origen vegetal con alto

contenido de estos ácidos grasos esenciales es el aceite extraído de *Plukenetia volubilis l.* (Sacha Inchi), el cual es una *euphorbiaceae* conocido como “mani del inca”. Se encuentra distribuido en América Central y en el Perú (en estado silvestre en diversos lugares de la amazonía)¹⁶. Está compuesto por el ácido alfa-linolénico (AGn-3) (48 %) y ácido linoleico (36,8 %); los cuales están desprovistos de interacciones y efectos adversos¹⁷.

Es por eso que se pretende comparar los efectos hipotrigliceridmiantes entre gemfibrozilo y el aceite de Sacha Inchi, para plantear el consumo de este último como una alternativa altamente eficaz e inocua para reducir los niveles de triglicéridos, en monoterapia en la HTG aislada o en combinación con otros fármacos en la hiperlipidemia combinada; y por ende, promover su consumo.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y de tipo experimental. De acuerdo a la fórmula para comparar grupos experimentales¹⁸, con un $Z\alpha = 1,65$, $Z\beta = 0,85$ y $E^2 = \sigma^2 d$, se obtuvo un mínimo de 7 especímenes para cada grupo. Se decidió trabajar con 12 especímenes

1. Médico Cirujano.

2. Doctor en Medicina. Profesor Principal de Ciencias Básicas y Director de la Sección de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

por grupo, siendo *Rattus rattus var albinus*, machos, sanos, de 8 semanas de nacidos y con un peso mayor de 160 gr, provenientes del Bioterio de la Universidad Agraria de La Molina (Lima – Perú) y que cumplieron con el régimen alimenticio establecido. Se trabajó con 2 grupos experimentales (GE1 y GE2) y un grupo control (GC). Se obtuvieron muestras de la vena coccígea de la cola de los especímenes en capilares heparinizados, en diferentes etapas del estudio para la determinación de niveles de triglicéridos séricos utilizando el método enzimático con el pack TG Color GPO/PAP AA de Wiener Lab® (Argentina)¹⁹.

Todos los grupos fueron sometidos a una etapa de acondicionamiento por 2 semanas, con dieta balanceada y agua *ad libitum*, al término de las cuales se tomó la primera muestra. Posteriormente se les alimentó con dieta rica en grasa (grasa fundida de pollo) y se administró a los especímenes de los tres grupos, en cantidades iguales (1,5ml/día) mediante alimentación forzada con gotero largo por 2 semanas, obteniendo una segunda muestra al final de este periodo.

Luego, se inició la administración del aceite de Sacha Inchi para GE1 proveniente de Aceite Inca Inchi® - Extra Virgen, Agroindustrias Amazónicas, con Reg. sanit. C13025N/NAARAA: Lima – Perú, con un 48 % de AGn-3, siendo la dosis recomendada de 2 a 4 g/día de AGn-3 en un adulto promedio¹¹⁻¹³. En la ratas del GE1 según la media del peso (188,3g), se administró 12,96 µl de AGn-3/día (6,88 µl /100g de peso/día): 27µl de Sacha Inchi una vez al día, volumen que fue administrado con micropipeta automática por 2 semanas.

Para el GE2 se preparó una suspensión con con gemfibrozilo Genfar® 600mg - Col. Reg. No. INVIMA 2005M-000896-R1, aforando a 9,25ml con agua destilada. Teniendo en cuenta la dosis recomendada de 1200 mg/día para un adulto promedio, y de acuerdo a la media del peso de las ratas del GE2 (189,2 g), la dosis que se administró fue de 3,24 mg en 50 µl en 1 toma (1,71mg/100g de peso/día), media hora antes de la ingesta de comida; volumen que fue administrado con micropipeta automática por 2 semanas, tomándose muestras a la semana y dos semanas de tratamiento (Ver Figura 1).

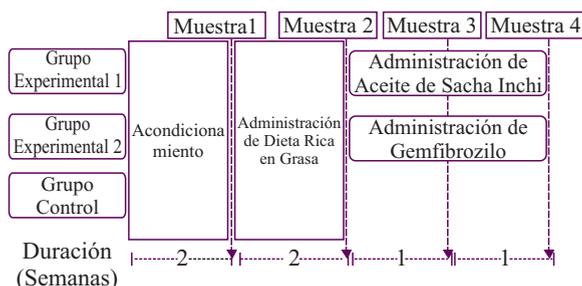


FIGURA 1. Esquema del diseño aplicado para el presente estudio.

Para el análisis e interpretación de resultados, se utilizaron cuadros de distribución de frecuencias de doble

entrada y gráficas. Se determinó la media aritmética de las variables cuantitativas con su desviación estándar. Calculamos los porcentajes de disminución de niveles de triglicéridos séricos en los tres grupos. También se empleó la prueba T student para calcular la significancia de las diferencias de las medias de los niveles de triglicéridos séricos intragrupos e intergrupos.

Luego se aplicó la prueba de Levene para la igualdad de varianzas para los niveles de triglicéridos séricos basales, a la semana y dos semanas de tratamiento. Mediante el test ANOVA, para análisis de varianza de un factor, se trabajó con las variaciones frente al factor tratamiento en ambos grupos experimentales para comprobar la similitud o diferencia entre ellos, con nivel de significancia de 0,05. Posteriormente se aplicó la prueba de Duncan para la evaluación de la homogeneidad de los tres grupos a las dos semanas de tratamiento. Para todos los análisis estadísticos, así como los gráficos, se utilizó Microsoft Office Excel 2010.

Los experimentos realizados cumplieron los principios especificados en la Guía Clínica para el Uso de Animales en Laboratorio de *American College of Laboratory Animal Medicine*¹⁸.

RESULTADOS

Se evidenció aumento de los niveles de triglicéridos séricos en todos los grupos después de la alimentación con dieta rica en grasa; asimismo se observó una mayor disminución de estos niveles con el tratamiento en ambos grupos experimentales en comparación con el grupo control (Ver Figura 2).

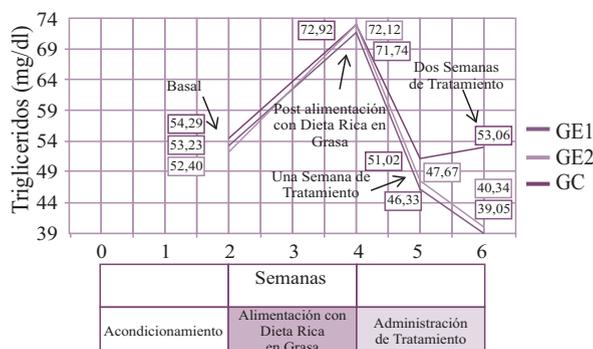


Figura 2: Niveles de Triglicéridos Séricos en función del tiempo en *Rattus rattus var albinus* según grupos.

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores

GE1: Grupo Experimental 1: Tratamiento con Aceite de Sacha Inchi

GE2: Grupo Experimental 2: Tratamiento con Gemfibrozilo

GC: Grupo Control: Sin tratamiento

DE: Desviación Estándar

Hubo una disminución de los niveles de triglicéridos séricos a la primera y segunda semana de tratamiento, respecto a los valores inmediatos después de la alimentación con dieta rica en grasa, siendo de 35,42 % y 45,57 % respectivamente para GE1; 34,81 % y 44,83 % respectivamente para GE2 y 30,03 % y 27,24 % respectivamente para GC. Así mismo, la diferencia de las medias de los niveles de triglicéridos séricos para cada

grupo experimental entre la post-alimentación con dieta rica en grasa y el tratamiento a la semana y dos semanas fue altamente significativa ($p < 0,001$). Similar a la diferencia de las medias de los niveles de triglicéridos séricos de los grupos experimentales (GE1 y GE2) con el grupo control en la post-alimentación con dieta rica en grasa a la semana y dos semanas de tratamiento ($p < 0,05$).

La prueba de Levene para la igualdad de varianzas confirmó que se asume dicha igualdad para los niveles de triglicéridos séricos de los tres grupos, en estado basal ($p = 0,690$), después de 1 semana de tratamiento ($p = 0,079$) y después de 2 semanas de tratamiento ($p = 0,755$). Por otro lado, de acuerdo al ANOVA para los niveles de triglicéridos séricos a las 2 semanas de tratamiento ($p < 0,001$), hay diferencia estadística altamente significativa entre los resultados de los tres grupos (las diferencias no han sido causadas por el azar); consiguientemente la prueba de Duncan demuestra que los grupos experimentales son homogéneos, es decir, presentan niveles de triglicéridos séricos estadísticamente similares ($p = 0,600$); siendo GE1 y GE2 estadísticamente diferentes al grupo control.

DISCUSIÓN

El tratamiento de elección de la hipertrigliceridemia (HTG) son los fibratos y si éstos se sustituyen por ácidos grasos omega-3 (AGn-3) puede esperarse una eficacia similar en la regulación lipídica, como lo demuestran dos estudios clínicos que compararon gemfibrozilo (1 200 mg/día) con AGn-3 derivados del aceite de pescado (4 g/día) en pacientes con HTG primaria grave^{19,20}. En nuestro trabajo la disminución de niveles de triglicéridos fue similar en ambos grupos experimentales, empleando como fuente de AGn-3 al aceite de Sacha Inchi.

Una indicación clara de los AGn-3 es el síndrome de quilomiconemia, con triglicéridos (TG) >1000 mg/dl, con alto riesgo de pancreatitis aguda y resistencia a los fibratos. Varios estudios han demostrado que los AGn-3 en dosis de alrededor de 4 g/día inducen reducciones medias de TG cercanas al 50 % en estos pacientes, minimizando el riesgo de pancreatitis, sin llegar a presentar efectos secundarios²⁰⁻²⁴, similar a lo encontrado con aceite de Sacha Inchi a la segunda semana de tratamiento (45,56 %).

Así pues, reconocemos al aceite de Sacha Inchi como una fuente alternativa y natural de origen vegetal de AGn-3 para el tratamiento de la HTG, sin los efectos adversos ni las interacciones medicamentosas propias del Gemfibrozilo. Así mismo, tendría la ventaja de su fácil administración en un volumen pequeño y en una sola toma al día; con mayores porcentajes de ácidos grasos esenciales e insaturados, menor porcentaje de grasas saturadas y sin colesterol, en comparación con aceites de origen animal (pescado)¹⁶, además de tener mejor digestibilidad, no causar acidez e irritación y para que

pueda ser consumido, se obtiene por primera presión a frío, es virgen y no necesita refinación con solventes o químicos^{16,17}.

CONCLUSIÓN

El aceite de Sacha Inchi demostró efectos hipotrigliceridémicos, con eficacia similar al gemfibrozilo, en *Rattus rattus var albinus*, a la semana y dos semanas de tratamiento.

RECOMENDACIONES

Se recomienda la realización de un estudio similar, con aplicación en humanos y la evaluación de la aceptabilidad del producto tanto en su forma de administración como en su sabor, en comparación con los AGn-3 de origen animal. Además, se recomienda hacer un estudio de costos.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Q.F. Mg. Fredy Ventura, del Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo, por su apoyo en el procesamiento de las muestras del presente trabajo de investigación.

RECONOCIMIENTO

Premio Nacional BRISTOL - MYERS SQUIBB a la Investigación en Medicina 2009, primer lugar categoría estudiantes - internos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ros E, Laguna J. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. Rev Esp Cardiol Supl.2006; (Supl D):52-61.
2. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.[Página de internet]. [Acceso el 16 de septiembre de 2007] Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf
3. Mahley R, Bersot T. Farmacoterapia para Hipercolesterolemia y Dislipidemia. En: Hardman J, Limbird L. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman & Gilman. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2003.p.1006-1008.
4. Mänttari M, Elo O, Frick MH et al. The Helsinki Heart Study: basic design and randomization procedure. Eur Heart J. 1987; 8(1):1-29.
5. Eisalo A, Manninen V. A Long-term Trial of Gemfibrozil in the Treatment of Hyperlipidaemias. Proc Roy Soc Med. 1976; 69(2): 49-52.

6. Jeng C, Sheu W, Fuh M, Shieh S, Ida-Chen Y, Reaven G. Gemfibrozil Treatment of Endogenous Hypertriglyceridemia: Effect on Insulin-Mediated Glucose Disposal and Plasma Insulin Concentrations. *J. of Clin. Endocrinology and Metabolism*. 1996; 81(7): 2550-2553.
7. Moreno P, Madurga M. Seguridad de Medicamentos. Notas sobre Farmacovigilancia. *Farm Hosp*. 2003; 27(5): 331-335.
8. Tikkanen MJ, Laakso M, Ilmonen M et al. Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1998; 21(4): 477-481.
9. Wagner A, Jorba O, Bonet R, Ordoñez-Llanos J, Pérez A. Efficacy of Atorvastatin and Gemfibrozil, Alone and in Low Dose Combination, in the Treatment of Diabetic Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7): 3212-3217.
10. Horrobin DF, Manku MS. Clinical biochemistry of essential fatty acids. En: Horrobin DF, Alan R. Liss. *Omega-6 Essential Fatty Acids*. New York: EEUU; 1990. p.21- 53.
11. World Health Organization/Food and Agricultural Organization. WHO/FAO Joint Consultation: Fats and Oils in Human Nutrition. *Nutr. Rev* 1995; 53:202-205.
12. Diane H. Morris. Importance of Omega-3 Fatty Acids for Adults and Infants. En: *A Health and Nutrition Primer*. [Libro en internet]. Canada: Flax; 2007. [Acceso el 20 de octubre de 2007] Disponible en: http://www.flaxcouncil.ca/english/pdf/FlxPrmr_4ed_Chpt3.pdf
13. De Luis D.A, P. Izaola O, Eiros Bouza JM. Relación entre la ingesta de ácidos grasos omega 3 y los valores de CD4 en pacientes con infección por VIH: un estudio transversal. *An Med Interna (Madrid)*. 2005; 22(7): 323-325.
14. Machado P, Ribeiro B, Tavares M. Omega 3 fatty acid supplementation to competition athletes: impact on the biochemical indicators related to the lipid metabolism. *Rev Bras Med Esporte*. 2006; 12(6): 303-307.
15. Ceseri M, Lonardo G, Maggioni A. Importancia de los ácidos grasos omega-3 en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 6(Supl D):62-71.
16. Gillespie L. A synopsis of neotropical Plukenetia (Euphorbiaceae) including two new species. *Systematic Botany*. 1993; 18(4): 575-592.
17. Emma I. Manco Céspedes. [Monografía en internet]. San Martín: Instituto Nacional de Extensión e Investigación Agraria. Ministerio de Agricultura del Perú; 2006. [Acceso el 20 de octubre de 2007] Disponible en: <http://www.incainchil.es/pdf/1358.pdf>
18. Education and Training in the Care and Use of Laboratory Animals. [Guía en internet]. Washington: Institute of Laboratory Animal Research, Commission on Life Sciences, National Research Council / NATIONAL ACADEMY PRESS; 1996. [Acceso el 20 de octubre de 2007] Disponible en: <http://books.nap.edu/catalog/5140.html>
19. Stalenoef AFH, De Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJH, Demacker PNM, Kastelein JJP. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2000; 153(1): 129-138.
20. Van Dam M, Stalenoef AFH, Wittekoek J et al. Efficacy of concentrated n-3 fatty acids in hypertriglyceridaemia; a comparison with gemfibrozil. *Clin Drug Invest*. 2001; 21(3):175-181.
21. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Schwandt P. Treatment of primary chylomicronemia due to familial hypertriglyceridemia by omega-3 fatty acids. *Metabolism*. 1992; 41(10): 1100-1105.
22. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(suppl 5):1645S-1654S.
23. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Lovaza in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk*. 1997; 4:385-391.
24. Rouis M, Dugi KA, Previato L et al. Therapeutic response to medium-chain triglycerides and ω -3 fatty acids in a patient with the familial chylomicronemia syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(7): 1400 - 1406.

CORRESPONDENCIA

Augusto Vicuña Ríos
augusto_vicuna@hotmail.com

Recibido: 16/02/12
Arbitrado: Sistema por pares
Aprobado: 27/03/12