

**Efecto hipolipemiante del extracto etanólico de hojas *Annona muricata* L.
(guanábana) en pacientes**

**Hypolipidaemic effect of ethanol extract of *Annona muricata* leaves L.
(guanábana) in patients**

**Hipolipemiantes efeito do extrato etanólico de *Annona muricata* L.
(graviola) em pacientes**

Jorge Arroyo-Acevedo^{1,2}, Jaime Martínez-Heredia³, Gerardo Ronceros-Medrano^{1,2},
Braulio Cisneros-Hilario, Christian Palomino-Flores⁵, Martín Condorhuamán-Figueroa⁴ y
Mariano Quino-Florentini¹

Resumen

La investigación tuvo como objetivo determinar el efecto hipolipemiante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L (guanábana) en pacientes. El estudio fue clínico, aleatorio, grupo paralelo, doble ciego realizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital I EsSalud, Tingo María (Huánuco). Formulándose cápsulas conteniendo 180 mg del extracto, administrados a 110 pacientes voluntarios con diagnóstico de dislipidemias, distribuidos en once grupos de diez casos cada uno; Se evaluó los niveles de perfil lipídico, evidenciándose disminución del colesterol al recibir una (16.9%) y tres cápsulas (13.7%), disminución de triglicéridos (18.1%) y LDL (21.7%) al recibir una cápsula día, en pacientes con hipercolesterolemia mixta; además de incremento de HDL (3.7%) en pacientes con hipertrigliciridemia a dos cápsulas día. Se concluye que las cápsulas de guanábana reducen el perfil lipídico en los pacientes con dislipidemia.

Palabras clave: Hipolipemiante, extracto etanólico, *Annona muricata*.

Abstract

This research aimed to determine the lipid-lowering effect of ethanol extract of leaves of *Annona muricata* L (guanabana) in patients. The study was clinical, randomized, parallel group, double blind study conducted in the service of Internal Medicine Hospital I EsSalud, Tingo Maria (Huanuco). Capsules containing 180 mg formulated extract, 110 volunteers administered to patients diagnosed with dyslipidemia, distributed into eleven groups of ten cases each; levels lipid profile was evaluated, showing cholesterol lowering when receiving a (16.9%) and three capsules (13.7%), decrease triglyceride (18.1%) and LDL (21.7%) to receive one day capsule in patients with hypercholesterolemia mixed; addition to increasing HDL (3.7%) in patients with hypertriglyceridaemia two capsules a day. Concluded that the capsules soursop reduce the lipid profile in patients with dyslipidemia.

Keywords: Lipid, ethanol extract, *Annona muricata*.

Resumo

Esta pesquisa teve como objetivo determinar o efeito de redução de lípidos do extrato etanólico das folhas de *Annona muricata* L (graviola) em pacientes. O estudo foi grupo clínico, randomizado, paralelo, estudo duplo-cego realizado no serviço de Medicina Interna do Hospital I EsSalud, Tingo Maria, Huanuco. Cápsulas contendo 180 mg de extracto de formuladas, 110 voluntários administrado a doentes com diagnóstico de dislipidemia, distribuídos em onze grupos de dez casos; níveis perfil lipídico foi avaliada, mostrando redução do colesterol quando receber um (16,9%) e três cápsulas (13,7%), diminuição de triglicéridos (18,1%) e LDL (21,7%) para receber uma cápsula dia em pacientes com hipercolesterolemia mista; além de aumentar o HDL (3,7%) em pacientes com hipertrigliceridemia duas cápsulas por dia. As cápsulas de graviola reduzir o perfil lipídico em pacientes com dislipidemia.

Palavras-chave: Lipídicas, extrato de etanol, *Annona muricata*.

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana, jlarroyo@gmail.com

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana.

³ EsSalud, Servicio de Medicina Interna del Hospital I Tingo María,

⁴ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica.

⁵ Instituto Nacional de Salud-Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT)

Recibido, 21 de setiembre de 2016

Aceptado, 19 octubre de 2016

Introducción

Los estudios clínicos y epidemiológicos establecieron que las dislipidemias juegan un rol importante en la génesis y progresión de la aterosclerosis, siendo causante de enfermedades coronarias entre la cuarta o quinta década de vida, observándose al presente también en jóvenes (McGill, 2000). Los actuales recursos en la lucha con las dislipidemias comprenden: dieta, estatinas, secuestradores de ácidos biliares, niacina, fibratos, terapia de combinación, aferesis de LDL, anastomosis porto-cava, trasplante de hígado (EMEA, 2004; knoop, 1999).

Se ha demostrado que la guanábana posee efecto hipoglicemiante en ratas diabéticas al contener compuestos fenólicos y flavonoides, permitiendo la mayor secreción de insulina, actuando en los PPAR α (Peroxisome Proliferators-Activated Receptors) estimulando el catabolismo de ácidos grasos y el metabolismo del colesterol por incremento de la transcripción de enzimas relacionadas a omega-oxidación y beta-oxidación (Arroyo y col, 2009). El tratamiento estándar previene más no cura la enfermedad, y conlleva a la presencia de reacciones adversas marcadas para cada grupo farmacológico como las estatinas inducen rabdomiólisis, la colestiramina aumento de la fosfatasa alcalina; exantema, urticaria, y la caída del cabello con los fibratos (Hardman, 2006). Se hace necesario realizar investigaciones con productos alternativos que sean eficaces y seguros para el tratamiento farmacológico de las dislipidemias. Por ello los objetivos fueron: 1) Determinar la disminución del colesterol total, LDL, VLDL, triglicéridos, e incremento del HDL, al ser administrado por vía oral durante 30 días a pacientes con dislipidemia; 2) Evaluar los posibles efectos adversos, cuando los pacientes con dislipidemia reciben por vía oral durante 30 días las cápsulas conteniendo el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. y 3) Comparar el efecto de las cápsulas conteniendo el extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. con atorvastatina 20 mg día y gemfibrozilo 600 mg día sobre el perfil lipídico de pacientes con dislipidemias. Por lo tanto el presente trabajo de investigación se realizó antes de la aprobación del Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú. El 26 de julio del 2006 mediante Decreto Supremo 017-2006-SA se aprueba el Reglamento de Ensayos Clínicos. Once meses después, en junio del año 2007, se promulga el Decreto Supremo N° 006-2007-SA el cual modifica el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, dicho decreto modifica 33 artículos y 2 disposiciones complementarias del Reglamento del año 2006 (Minsa, 2006)

Métodos

Se formuló cápsulas del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* (Fauli, 1993), verificando densidad y evaluando el peso de los metabolitos secundarios presentes en el extracto, se añadió Veegum Hv a la solución resultante y se agitó vigorosamente hasta formación de una suspensión uniforme, agregándose Aerosil 200 hasta completa homogenización, luego se llevó a sequedad en estufa a temperatura de 55°C, para posterior encapsulación.

Se aplicó un diseño experimental, clínico comparativo, con evaluación antes y después del tratamiento con extracto etanólico de guanábana en cápsulas de 180 mg. El estudio clínico se ejecutó en Lima y la provincia de Leoncio Prado (Tingo María – Huánuco)

La muestra estuvo conformada por 110 pacientes voluntarios con hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia pura o hipertrigliceridemia aislada, que recibieron el

extracto, distribuidos según orden de llegada, considerando para cada grupo diez casos: Grupo 1, pacientes con hiperlipidemia mixta más guanábana a razón de una cápsula/día; Grupo 2, pacientes con hiperlipidemia mixta más guanábana a razón de dos cápsulas/día; Grupo 3, pacientes con hiperlipidemia mixta más guanábana a razón de tres cápsulas/día; Grupo 4, pacientes con hipercolesterolemia pura más guanábana a razón de una cápsula/día; Grupo 5, pacientes con hipercolesterolemia pura más guanábana a razón de dos cápsulas/día; Grupo 6, pacientes con hipercolesterolemia pura más guanábana a razón de tres cápsulas/día; Grupo 7, pacientes con hipertrigliceridemia más guanábana a razón de una cápsula/día; Grupo 8, pacientes con hipertrigliceridemia más guanábana a razón de dos cápsulas/día; Grupo 9, pacientes con hipertrigliceridemia más guanábana a razón de tres cápsulas/día; Grupo 10, pacientes con hipercolesterolemia pura más atorvastatina a razón de 20 mg/día; Grupo 11, pacientes con hipertrigliceridemia más gemfibrozilo a razón de 600 mg/día.

En todos los casos se ha tenido presente que la administración de las cápsulas conteniendo el extracto a los 30 minutos después a la ingesta de los alimentos, durante 30 días. Evaluándose el perfil lipídico, hemograma, glicemia, urea, creatinina, perfil hepático (Travers, 2003).

El estudio de seguridad fue observacional, registrándose algún signo o síntoma adverso presente en la terapia, como las de intolerancia gástrica (náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc.) y las dependientes del estado hipoglicémico (diaforesis, palidez, astenia, etc.), así como posibles cambios en los niveles bioquímicos, hematológicos. descartándose pacientes con diagnóstico de dislipidemia, no complicada.

La información fue recolectada antes del inicio de la terapia y después de ser sometidos al tratamiento con guanábana, en protocolos y formatos de estudio elaborados, los datos fueron tomados de historias clínicas y entrevistas. Las evaluaciones estadísticas incluyeron tabulaciones descriptivas de las características clínicas de los pacientes, estimación de la media y desviación estándar de los valores hematológicos y bioquímicos pre y post tratamiento, se determinó la variación de los perfiles lipídicos (CT, LDL, HDL y los triglicéridos) en pacientes que recibieron extracto etanólico de guanábana, atorvastatina 20 mg día y gemfibrozilo 600 mg día. Las características clínicas de los pacientes fueron tratadas mediante la estadística de prueba Chi-cuadrado o exacta de Fisher, y la variación de los perfiles lipídicos entre ambos grupos mediante la estadística t-student o prueba F obtenida a través del análisis de varianza para medidas repetidas. Así mismo, se describieron los eventos adversos y se realizaron las comparaciones entre ambos grupos mediante la estadística de prueba Chi-cuadrado o exacta de Fisher. Todas las evaluaciones se realizaron a un nivel de significancia de 5%. Los datos fueron procesados mediante el programa SPSS versión 13, 2006.

El Consentimiento Informado fue obtenido de cada paciente que voluntariamente ingresó al programa; el proyecto fue sometido a consideración del Comité de Ética del centro asistencial y del Comité de Expertos.

Resultados

Las cápsulas obtenidas fueron en promedio de 180 mg de extracto en una cápsula de capacidad de 750 mg en promedio. Siendo dicha proporción la requerida y máxima alcanzada con el extracto obtenido que permitía su encapsulación manual. Verificándose a estudio fitoquímico.

El control de calidad microbiológico de las cápsulas evidenció ausencia de *Escherichia coli*, *Salmonella sp*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosas*, encontrándose que el extracto contiene regular cantidad de compuestos fenólicos y glicósidos; y en menor cantidad los flavonoides, taninos y alcaloides.

Los pacientes que recibieron las cápsulas conteniendo extracto han mostrado que: El colesterol disminuyó en 12.3% sin tener en cuenta la dosis, semejante a la respuesta dada por atorvastatina quien redujo el colesterol en 11.3%.(tabla1, figura 1). Los triglicéridos disminuyeron en 18.1% cercano al 24.1% de respuesta dada por gemfibrozilo. (tabla 2, figura 2). El HDL se incrementó en 9.5%, 2.9% y 4.9% al utilizar guanábana, gemfibrozilo y atorvastatina respectivamente. (tabla 3, figura 3). La reducción del LDL fue de 21.7%, 14.9% y de 6.3% para guanábana, atorvastatina y gemfibrozilo respectivamente. (tabla 4, figura 4). No se observaron mayores cambios en los valores hematológicos y bioquímicos evaluados, variaciones que estuvieron dentro de los valores permitidos para cada variable bioquímica evaluada (tabla5).

Tabla 1. Nivel de colesterol y su porcentaje de reducción en pacientes con dislipidemia que recibieron tratamiento con extracto etanólico de guanábana (G).

Nro	Tratamiento	Colesterol total Ingreso (mg/dL)	Colesterol total Egreso (mg/dL)	Diferencia (mg/dL)	Porcentaje reducción
1	HM + G 1 cáp	245,3 ± 4,4	203,9 ± 5,3	41,4	16,9
2	HM + G 2 cáp	242,6 ± 3,1	218,5 ± 4,8	24,1	9,9
3	HM + G 3 cáp	248,2 ± 4,8	214,3 ± 4,9	33,9	13,7
4	HP + G 1 cáp	251,6 ± 5,4	223,2 ± 5,1	28,4	11,3
5	HP + G 2 cáp	252,4 ± 5,8	230,3 ± 6,1	22,1	8,8
6	HP + G 3 cáp	253,6 ± 7,1	225,9 ± 8,4	27,7	10,9
7	HT + G 1 cáp	188,1 ± 2,2	176,2 ± 2,3	11,9	6,3
8	HT + G 2 cáp	188,1 ± 2,1	178,7 ± 2,7	9,4	5,0
9	HT + G 3 cáp	192,9 ± 1,4	181,3 ± 1,9	11,6	6,0
10	HP + A 20 mg	273,7 ± 5,7	239,9 ± 3,6	33,8	12,3
11	HT + Gemfib 600 mg	190,7 ± 1,2	182,8 ± 1,3	7,9	4,1

HM = Hiperlipidemia Mixta; HP = Hipercolesterolemia Pura; HT = Hipertrigliceridemia; G = Guanábana; HP + A = hipercolesterolemia pura más atorvastatina; HT + Gemfib = Hipertrigliceridemia más gemfibrozilo.

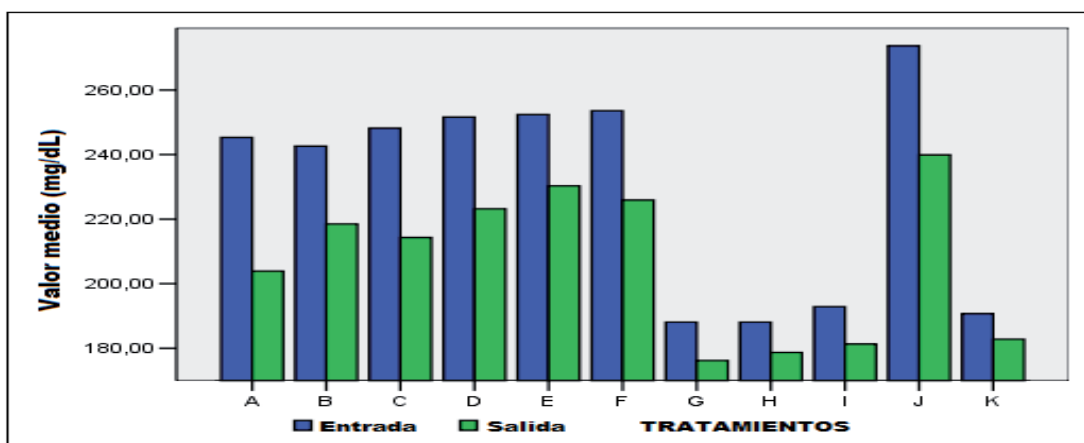


Figura 1. Efecto sobre el nivel del colesterol (mg/dL) en pacientes con dislipidemias

Donde: A = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 1 cáp; B = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 2 cáp; C = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 3 cáp; D = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 1 cáp; E = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 2 cáp; F = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 3 cáp; G = Hipertrigliceridemia + guanábana 1 cáp; H = Hipertrigliceridemia + guanábana 2 cáp; I = Hipertrigliceridemia + guanábana 3 cáp; J = hipercolesterolemia pura más atorvastatina; K = Hipertrigliceridemia más gemfibrozilo.

Tabla 2. Nivel de triglicéridos y su porcentaje de reducción en pacientes con dislipidemia que recibieron tratamiento con extracto etanólico de guanábana (G).

Nro	Tratamiento	Triglicéridos ingreso (mg/dL)	Triglicéridos egreso (mg/dL)	Diferencia (mg/dL)	Porcentaje reducción
1	HM + G 1 cáp	354,3 ± 29,9	290,2 ± 15,9	64,1	18,1
2	HM + G 2 cáp	306,6 ± 23,7	302,4 ± 22,9	4,2	1,4
3	HM + G 3 cáp	384 ± 24,5	349,1 ± 19,2	34,9	9,1
4	HP + G 1 cáp	140,1 ± 1,6	138,5 ± 2,9	1,6	1,1
5	HP + G 2 cáp	137,3 ± 2,5	132,1 ± 5,6	5,2	3,8
6	HP + G 3 cáp	139,1 ± 2,1	133,9 ± 2,3	5,2	3,7
7	HT + G 1 cáp	436,7 ± 20,8	404,9 ± 21,8	31,8	7,3
8	HT + G 2 cáp	495,2 ± 27,9	438,7 ± 25,8	56,5	11,4
9	HT + G 3 cáp	465,1 ± 29,5	408,9 ± 18,6	56,2	12,1
10	HP + A 20 mg	138,6 ± 2,7	135,2 ± 2,4	3,4	2,5
11	HT + Gemfib 600 mg	503,8 ± 39,4	382,6 ± 35,6	121,2	24,1

HM = Hiperlipidemia Mixta; HP = Hipercolesterolemia Pura; HT = Hipertrigliceridemia; G = Guanábana; HP + A = hipercolesterolemia pura más atorvastatina; HT + Gemfib = Hipertrigliceridemia más gemfibrozilo.

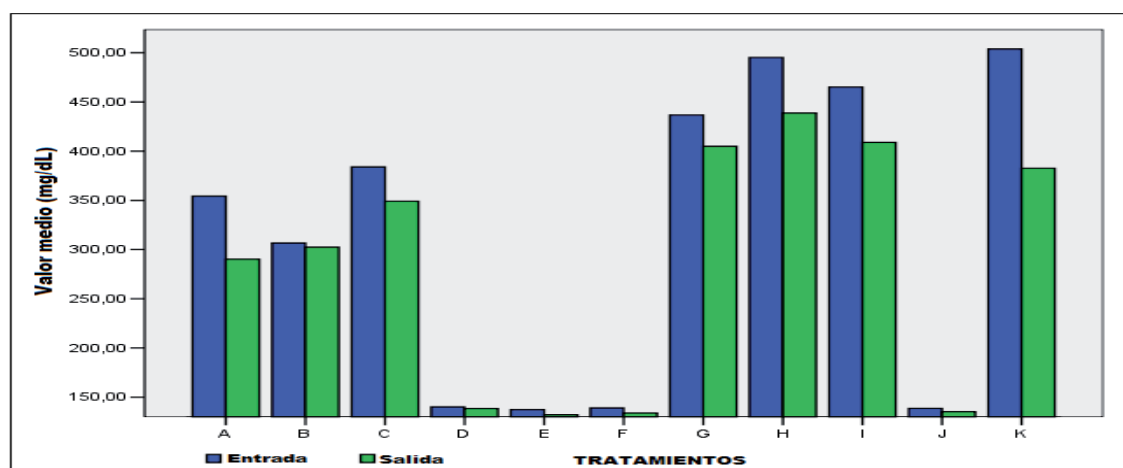


Figura 2. Efecto sobre el nivel del triglicéridos (mg/dL) en pacientes con dislipidemias

Donde: A = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 1 cáp; B = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 2 cáp; C = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 3 cáp; D = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 1 cáp; E = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 2 cáp; F = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 3 cáp; G = Hipertrigliceridemia + guanábana 1 cáp; H = Hipertrigliceridemia + guanábana 2 cáp; I = Hipertrigliceridemia + guanábana 3 cáp; J = hipercolesterolemia pura más atorvastatina; K = Hipertrigliceridemia más gemfibrozilo.

Tabla 3. Nivel de HDL y su porcentaje de reducción en pacientes con dislipidemia que recibieron tratamiento con extracto etanólico de guanábana (G).

Nro	Tratamiento	HDL ingreso (mg/dL)	HDL egreso (mg/dL)	Diferencia (mg/dL)	Porcentaje variación
1	HM + G 1 cáp	34,1 ± 1,4	37,1 ± 1,1	-3	-8,8
2	HM + G 2 cáp	33,8 ± 1,1	37,2 ± 1,4	-3,4	-8,9
3	HM + G 3 cáp	35,9 ± 1,7	38,8 ± 0,9	-2,9	-9,5
4	HP + G 1 cáp	38,5 ± 2,7	37,2 ± 1,6	1,3	-7,5
5	HP + G 2 cáp	35,6 ± 1,6	35,3 ± 1,0	0,3	3,7
6	HP + G 3 cáp	42,7 ± 3,0	44,2 ± 2,5	-1,5	0,7
7	HT + G 1 cáp	38,0 ± 1,4	40,2 ± 1,5	-2,2	-3,9
8	HT + G 2 cáp	36,9 ± 1,2	39,7 ± 1,3	-2,8	-6,0
9	HT + G 3 cáp	37,5 ± 1,1	39,5 ± 0,9	-2	-7,5
10	HP + A 20 mg	40,9 ± 2,8	42,0 ± 2,1	-1,1	-4,9
11	HT + Gemfib 600 mg	38,0 ± 1,4	37,7 ± 1,3	0,3	-2,9

HM = Hiperlipidemia Mixta; HP = Hipercolesterolemia Pura; HT = Hipertrigliceridemia; G = Guanábana; HP + A = hipercolesterolemia pura más atorvastatina; HT + Gemfib = Hipertrigliceridemia más gemfibrozilo.

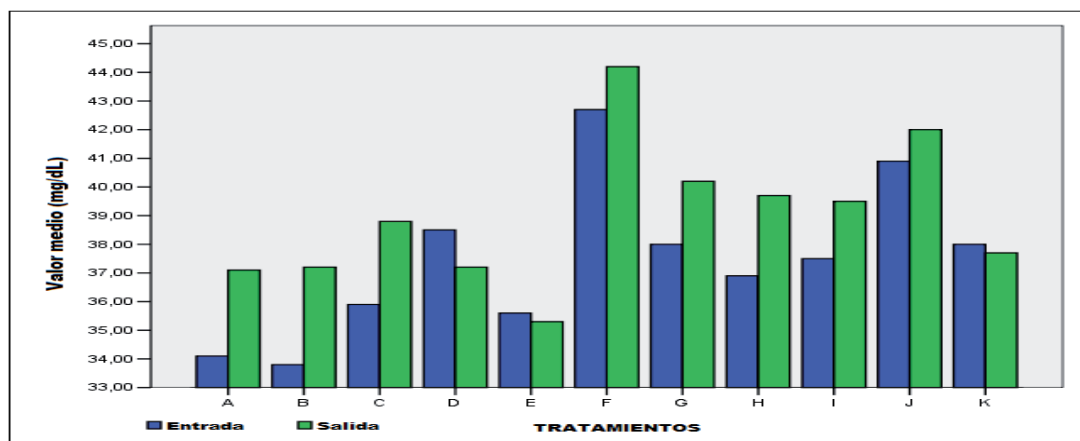


Figura 3. Efecto sobre el nivel de HDL (mg/dL) en pacientes con dislipidemias.

Donde: A = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 1 cáp; B = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 2 cáp; C = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 3 cáp; D = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 1 cáp; E = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 2 cáp; F = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 3 cáp; G = Hipertrigliceridemia + guanábana 1 cáp; H = Hipertrigliceridemia + guanábana 2 cáp; I = Hipertrigliceridemia + guanábana 3 cáp; J = hipercolesterolemia pura más atorvastatina; K = Hipertrigliceridemia más gemfibrozilo.

Tabla 4. Nivel de LDL y su porcentaje de reducción en pacientes con dislipidemia que recibieron tratamiento con extracto etanólico de guanábana (G).

Nro	Tratamiento	LDL ingreso (mg/dL)	LDL egreso (mg/dL)	Diferencia (mg/dL)	Porcentaje reducción
1	HM + G 1 cáp	182,7 ± 2,7	143,1 ± 1,1	39,6	21,7
2	HM + G 2 cáp	185,1 ± 5,2	156,6 ± 1,4	28,5	15,4
3	HM + G 3 cáp	187,2 ± 5,8	156,7 ± 0,9	30,5	16,3
4	HP + G 1 cáp	185,4 ± 5,6	162,6 ± 1,6	22,8	12,3
5	HP + G 2 cáp	192,7 ± 7,5	169,2 ± 1,0	23,5	12,2
6	HP + G 3 cáp	181,7 ± 4,1	161,6 ± 2,5	20,1	11,1
7	HT + G 1 cáp	128,1 ± 2,9	114,2 ± 1,5	13,9	10,9
8	HT + G 2 cáp	125,9 ± 2,6	118,5 ± 1,3	7,4	5,9
9	HT + G 3 cáp	128,2 ± 5,1	121,0 ± 0,9	7,2	5,6
10	HP + A 20 mg	203,1 ± 3,1	172,9 ± 2,1	30,2	14,9
11	HT + Gemfib 600 mg	126,0 ± 1,5	118,0 ± 1,3	8,0	6,3

HM = Hiperlipidemia Mixta; HP = Hipercolesterolemia Pura; HT = Hipertrigliceridemia; G = Guanábana; HP + A = hipercolesterolemia pura más atorvastatina; HT + Gemfib = Hipertrigliceridemia más gemfibrozilo.

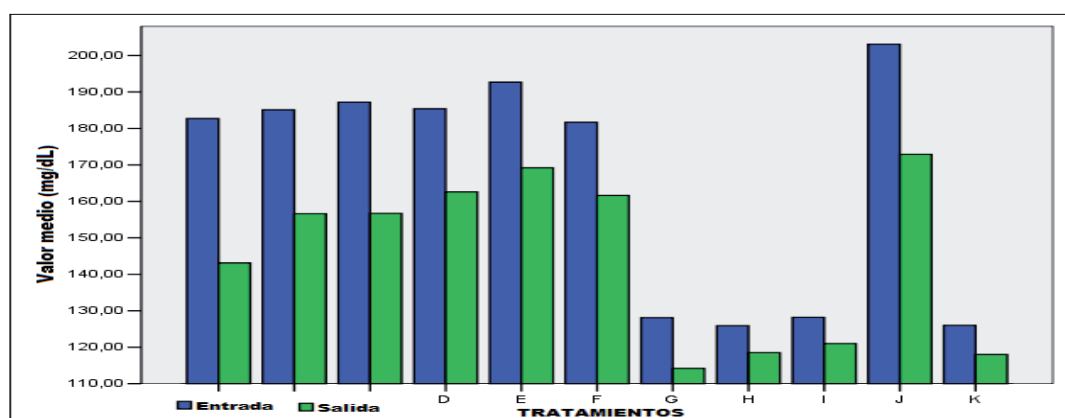


Figura 4. Efecto sobre el nivel de LDL (mg/dL) en pacientes con dislipidemias

Donde: A = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 1 cáp; B = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 2 cáp; C = Hiperlipidemia Mixta + guanábana 3 cáp; D = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 1 cáp; E = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 2 cáp; F = Hipercolesterolemia Pura + guanábana 3 cáp; G = Hipertrigliceridemia + guanábana 1 cáp; H = Hipertrigliceridemia + guanábana 2 cáp; I = Hipertrigliceridemia + guanábana 3 cáp; J = hipercolesterolemia pura más atorvastatina; K = Hipertrigliceridemia más gemfibrozilo.

Discusión

Los pacientes con hipercolesterolemia mixta, que recibieron tratamiento con una y tres cápsulas diarias, evidenciaron una disminución en 16,9% y 13,7% respectivamente (tabla 2, figura 1); con una $p < 0,027$ (tabla 9).

Se ha reportado la presencia de fitosteroles en especies de *Annonaceas* tales como *Annona escamosa*, *Annona alliceum*, *Annona tricolor* (Travers, 1993), donde posiblemente inhibe la absorción de colesterol al lograr una solubilización micelar, co-cristalización de colesterol y fitosterol de las grandes micelas; inhibir las lipasas, esterases y otras enzimas que involucran el proceso de esterol, y lograr actuar sobre la actividad del transporte del ribete en cepillo (Trautwein, 2003).

Hay tres subtipos de PPAR, el PPAR- γ , y PPAR- δ . El PPAR- α , se encuentran en el hígado, músculo esquelético y riñones. La actividad hipolipémica de proliferadores de peroxisomas esta mediada en ratas y humanos por la vía del PPAR α y HNF-4 α . El HNF-4 α controla en el hígado la expresión genética para codificar apolipoproteínas (AI, AII, AIV, B, C-III), factores de coagulación (VII, IX, X), factores de transcripción (HNF-1), y otros (Quilez, 2003); posiblemente el PPAR- α podría ser el sitio de acción donde estarían actuando los flavonoides presentes en el extracto etanólico de las hojas de la guanábana (tabla 1), para reducir el perfil lipídico.

La capacidad antioxidante de los compuestos fenólicos, flavonoides ácido ascórbico promueven el metabolismo lipídico (Gorinstein, 2003); posiblemente estos metabolitos secundarios presentes en las hojas de guanábana (tabla 1) habrían contribuido en la reducción del colesterol observada en la presente investigación

La disminución sérica de triglicéridos por los alimentos ricos en polifenoles ha sido asociado con la disminución de la absorción intestinal de triglicéridos por inhibición de la lipasa pancreática (Ruzaidi, 2005) o con una bajísima actividad de secreción microsomal de proteínas y apolipoproteínas B e incremento de la actividad de la lipoproteína lipasa (Czerwínska, 2004).

En cuanto a los efectos adversos se pudo apreciar en siete casos, dos de ellos dolor urente en epigastrio asociado en uno de ellos a náuseas, y en otros cuatro sólo náuseas, en los otros paciente no manifestaron haber presentado problemas con la ingesta de las cápsulas.

Es necesario resaltar cambios favorables crecientes del producto natural con el tiempo de tratamiento, dado que la reducción de los lípidos es progresiva cuando se usa fármacos estándares (Aprikian, 2002); además se debería considerar un régimen dietético supervisado, proponiéndose estudios similares con tratamientos más prolongados, a fin de seguir evaluando la seguridad y eficacia.

Conclusión

Se concluye que el extracto etanólico de guanábana contribuye a la reducción del nivel del perfil lipídico en pacientes con hiperlipidemia mixta, al evidenciarse que reduce el colesterol total y triglicéridos; además se demostró que los pacientes con hipercolesterolemia pura tratados con atorvastatina 20 mg reduce el colesterol total y LDL en tanto que el tratamiento con dos y tres cápsulas de guanábana reducen los triglicéridos, pero con tres cápsulas además aumenta el HDL; mientras que en pacientes con hipertrigliceridemia el tratamiento con gemfibrocilo 600 mg reduce los triglicéridos y con una cápsulas de guanábana se reduce el LDL.

Agradecimiento

Agradecimiento especial al Consejo Superior de Investigaciones de la UNMSM, por el financiamiento del Proyecto FEDU de código 080103011, del año 2008.

Referencias bibliográficas

- Aprikian, O., Busserolles, J., Manach, C., Mazur, A., Morand, C., Davicco, et al. (2002). Lyophilized apple counteracts the development of hypercholesterolemia, oxidative stress, and renal dysfunction in obese Zucker rats. *J Nutr*, 132:1969–76.
- Arroyo, J., Martínez, J., Ronceros, G., Palomino, R., Villarreal, A., Bonilla, P., Palomino, C., Quino, M. (2009). Efecto hipoglicemiante coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamida. *An Fac med*, 70(3):163-7.
- Bays, H. (2002). Existing and Investigational Combination Drug Therapy for High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Am J Cardiol* ;90(suppl):30K–43K.
- EMA. (2004). Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders.
- Fauli, T. (1993). Tratado de Farmacia Galénica, Primera Edición. Editorial Luzán 5 España.
- Gorinstein, S., Yamamoto, K., Katrich, E., Leontowicz, H., Lojek, A., Leontowicz, et al. (2003). Antioxidative properties of Jaffa sweets and grapefruit and influence on lipid metabolism and plasma antioxidative potencial in rats. *Biosci. Biotechnol Biochem*, 67(4) 907-910.
- Hardman, J., Limbird, L., Molinoff, P., Ruddon, R., Goodman, A. (2006). Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Onceava Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Pag. 937- 45.
- Hui, D. Y., Howles, P. N. (2005). Molecular mechanisms of cholesterol absorption and transport in the intestine. *Semin. Dev. Biol.* 16, 183-92.
- Knoop, R. (1999). Drug Therapy of Lipid Disorders. *NEJM*, 12341:498.
- McGill, H. C., McMahan, C. A., Zieske, A. W., Tracy, R. E., Malcom, G. T., Herderick, E. E, et al. (2000). Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*, 102:374-9.
- Ministerio de Salud. Decreto Supremo 0006-2007-SA. Modificatoria de Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú.
- Ministerio de Salud. Decreto Supremo 017-2006-SA. Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú. 26 de Julio 2006.
- Quilez, J., Garcia-Lorda, P., Salsas-Salvado, J. (2003). Micellar Phytosterols Effectively Reduce Cholesterol Absorption at Low Doses. *Clin. Nutrition* 22, 343.
- Trautwein, E. A., Duchateau, G. S., Lin, Y., Mel'nikov, S. M., Molhuizen, H. O., Ntanos, F. Y. (2003). Proposed mechanisms of cholesterol-lowering action of plant sterols. *Eur J Lipid Sci Technol*, 105: 171-185.
- Travers, E. (2003). Clinical Laboratory Management. Primera Edición. Editorial Williams - Wilkins. 1997. Pag. 345-356. Ayyobi, A.F. and J.D. Brunzell, lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. *Am J. Cardiol*, 92 (4A): p.27J-33J.