

Medicent Electrón 2015 ene.-mar.:19(1)

 UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
 «DR. SERAFÍN RUIA DE ZÁRATE RUIZ»
 SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación del potencial hipolipemiante de *Cymbopogon citratus* S. en un modelo de hiperlipidemia aguda

Evaluation of hypolipidemic potential of *Cymbopogon citratus* S. in a model of acute hyperlipidemia

Lic. Emoe Betancourt Morgado¹, MSc. Yisel González Madariaga², MSc. Raylen Escobar Román³, MSc. Deodely Bermúdez Toledo⁴, Téc. Freisman Blanco Machado⁵, Lic. Celia María Martínez Montalván⁶

1. Licenciada en Química. Investigadora Agregada. Asistente. Unidad de Toxicología Experimental. Universidad de Ciencias Médicas. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.
2. Máster en Bioquímica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar. Unidad de Toxicología Experimental. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: yiselgm@ucm.vcl.sld.cu
3. Máster en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Agregado. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Sancti Spíritus. Cuba. Correo electrónico: raylener@ucm.ssp.sld.cu
4. Máster en Bioquímica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Agregada. Asistente. Unidad de Toxicología Experimental. Universidad de Ciencias Médicas. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: deodelybt@ucm.vcl.sld.cu
5. Técnico en Medicina Veterinaria. Auxiliar Técnico Docente. Unidad de Toxicología Experimental. Universidad de Ciencias Médicas. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: freismanbm@ucm.vcl.sld.cu
6. Licenciada en Tecnología de la Salud, Perfil Laboratorio Clínico. Unidad de Toxicología Experimental. Universidad de Ciencias Médicas. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: celiamm@ucm.vcl.sld.cu

RESUMEN

Se realizó un estudio farmacológico en el Departamento de Investigaciones Experimentales de la Unidad de Toxicología Experimental Villa Clara, para evaluar el efecto hipolipemiante de la especie *Cymbopogon citratus* S. (caña santa), en un modelo de hiperlipidemia aguda inducida con poloxamer 407, detergente no iónico. Se emplearon ratones machos C57BL/6J, el extracto fue evaluado en dosis de 400 mg/kg (grupo V) y 600mg/kg (grupo VI). Se formaron seis grupos experimentales: el grupo I correspondió al control negativo, el II al grupo control de hiperlipidemia, el III y IV a grupos controles de simvastatina y ácido nicotínico y los grupos V y VI a las dosis evaluadas del extracto de *Cymbopogon citratus* S. Se efectuó la caracterización fitoquímica del extracto hidroalcohólico; además, se evaluaron signos clínicos de toxicidad, la concentración

2

plasmática de colesterol total, triacilglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad. El tamizaje fitoquímico corroboró la presencia de compuestos reductores, alcaloides y taninos, y se observó gran concentración de flavonoides y triterpenos. Las variables colesterol, triacilglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad para los grupos V y VI mostraron diferencias significativas respecto al grupo control de hiperlipidemia (II), y se comportaron de manera similar a los grupos controles de sinvastatina (III) y ácido nicotínico (IV). Se concluye que el extracto de caña santa en las dosis de estudio en el modelo de hiperlipidemia aguda presenta actividad hipolipemiente.

DeCS: hiperlipidemias, homeopatía.

ABSTRACT

A pharmacological study was conducted at the Department of Experimental Researches of the Experimental Toxicology Unit from Villa Clara, to evaluate the lipid-lowering effect of the species *Cymbopogon citrates* S. (lemongrass) in a model of acute hyperlipidemia induced by poloxamer 407, non-ionic detergent. C57BL/6J male mice were used; the extract was evaluated in doses of 400mg/kg and 600mg/kg (group V and VI respectively). Six experimental groups were formed: group I corresponded to the negative control, II to control group of hyperlipidemia, III and IV to control groups of sinvastatin and nicotinic acid, as well as, group V and VI corresponded to the evaluated doses of *Cymbopogon citratus* S extract. Phytochemical characterization of hydroalcoholic extract was done; there were also evaluated clinical signs of toxicity, the plasma concentration of total cholesterol, triacylglycerol (TAG) and very low- density lipoprotein (VLDL). The phytochemical screening confirmed the presence of reducing compounds, alkaloids and tannins, showing great concentration of flavonoids and triterpenes. Cholesterol, TAG and VLDL variables for groups V and VI showed significant differences with respect to control group of hyperlipidemia (II), and behaved similarly to the control groups of sinvastatin (III) and nicotinic acid (IV). As a conclusion, the *Cymbopogon citrates* S. extract at the doses studied in the model of acute hyperlipidemia presents hypolipidemic activity.

DeCS: hyperlipidemias, homeopathy.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es la causa principal de un grupo de afecciones denominadas enfermedades cardiovasculares. Su origen es multifactorial, con gran dependencia genética, familiar y susceptible de agravarse según el estilo de vida y la influencia del medio ambiente; sus consecuencias orgánicas principales son la isquemia, el infarto de los tejidos distales, como miocardio, cerebro y extremidades; y la formación de aneurismas, con su posible rotura.¹

Existen evidencias de que las dislipidemias constituyen uno de los principales factores de riesgo para la instauración y desarrollo de la aterosclerosis y están asociadas con un incremento de trastornos cardiovasculares.² En la actualidad, los compuestos más utilizados en el tratamiento de las dislipidemias son las estatinas. Varios estudios recientes han señalado que estas muestran efectos adicionales a la disminución de los niveles de colesterol, como el control de la inflamación y la prevención del riesgo cerebrovascular; sin embargo, se informan numerosas reacciones adversas.¹ Por ello, la búsqueda de alternativas naturales de tratamiento orientadas a disminuir estas dislipidemias, es un elemento importante en las investigaciones médico-farmacéuticas.³

La fitoterapia constituye una alternativa farmacológica para resolver, de manera complementaria e integral, las necesidades primarias de salud. Como consecuencia del desarrollo de nuevos procesos químicos de síntesis, se ha hecho improbable explotar las potencialidades de un inmenso número de especies vegetales que, sin duda alguna, encierran una amplia diversidad de compuestos químicos desconocidos que podrían llegar a tener un gran valor terapéutico.⁴

La *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. es usada ampliamente en todo el mundo por poseer propiedades antiespasmódicas, analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas, diuréticas y sedativas.⁵ Generalmente, los estudios experimentales de plantas medicinales se basan en informes de su uso tradicional; en este caso, la selección de la especie a estudiar: *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf., se justifica por estudios previos de su composición fitoquímica, que plantean la presencia en ella de metabolitos antioxidantes.^{3,6}

La obtención de medicamentos de origen natural es prioritaria en nuestro país, con el objetivo de lograr preparaciones farmacéuticas a partir de las plantas medicinales o corroborar científicamente el uso tradicional de estas por la población. La presencia de metabolitos antioxidantes en la especie *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf, que pudieran justificar su empleo en el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles, como las dislipidemias, motivó la evaluación en el laboratorio, en un estudio *in vivo*, de su eficacia como lipemiente. Los resultados permitirían obtener la evidencia para ejecutar investigaciones ulteriores dentro de la ruta crítica establecida para la elaboración y comercialización de fármacos en nuestro país, acorde a las regulaciones establecidas por la Agencia Regulatoria Cubana (CECMED).³

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, *in vivo*, en la Unidad de Toxicología Experimental de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara (UTEX-VC), en el cual se emplearon ratones machos de la línea Balb/c, de 18 a 25g de peso corporal, como modelos biológicos, por los estudios previos con esta especie para la inducción de hiperlipidemia.⁷

Los animales fueron suministrados por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Se alojaron a razón de siete animales por caja y se mantuvieron en una sala climatizada a temperatura de $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$, con una humedad relativa de 30-70 % y ciclos luz/oscuridad de 12 x12 horas.

La planta fue recolectada por un especialista en el Huerto «Octubre Victorioso» e identificadas y clasificadas en el Jardín Botánico de la Universidad Central «Marta Abreu» de las Villas, con número de voucher: *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf.: (ULV-9671). Se depositó en el Herbario «Dr. Alberto Alonso Triana» el cual aparece registrado en el Index Herbariorum, que se publica periódicamente por la International Association for Plant Taxonomy.

La parte aérea de *Cymbopogon citratus* S. fue secada a la sombra durante 15 días con el empleo de tejas translúcidas, teniendo en cuenta la composición activa de la planta.

El Laboratorio de Producción de Medicamentos de Santa Clara molinó la droga seca y preparó el extracto hidroalcohólico mediante el método de repercolación. El extracto fue caracterizado, se registró el contenido promedio de sólidos totales, características organolépticas, índice de refracción, densidad y contenido alcohólico (NRSP 310),⁸ y fue sometido a un proceso de rotoevaporación (rotoevaporador IKA-Labortechnik) con la finalidad de eliminar el contenido alcohólico y obtener un extracto blando como producto final. Sobre la base de los sólidos totales, se prepararon las soluciones de estudio, y se garantizaron las dosis de ensayo.

Se determinaron cualitativamente los metabolitos secundarios principales del extracto hidroalcohólico, según la técnica establecida para el tamizaje fitoquímico por Miranda y Cuéllar. La batería de ensayos empleada incluye: Shinoda, espuma, Ninhidrina, Dragendorff, cloruro férrico, resina, Baljet, Borntrager, Liebermann Burchard, Fehling y Kedde.⁹

El poloxamer (P 407), conocido también como Pluronic RF 127, proveniente de la casa comercial Sigma, en EE.UU, fue preparado a una concentración de 30 mg/ml.

La sinvastatina (tabletas 20 mg) fue preparada a una concentración de 3.75 mg/ml, disolviendo (CMC) al 1 %.

El ácido nicotínico (QUIMEFA), se preparó a una concentración de 5 mg/ml en agua destilada.

La administración de los fármacos hipolipemiantes empleados como controles positivos y el extracto, se realizó por vía oral mediante el método de canulación intragástrica (gavage), mientras que el detergente y la solución salina fisiológica o suero fisiológico al 0,9 % se administraron por

vía intraperitoneal (i.p). Todos los grupos recibieron el mismo volumen final de 0,02 mL/g de peso corporal.

La inducción de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se logró mediante la aplicación i.p. de poloxamer en las dosis y volúmenes citados posteriormente. La aplicación de poloxamer se realizó en el primer día de la evaluación experimental, y consecutivamente se procedió a la administración de los extractos a evaluar, aplicándolos nuevamente a las 24 horas.

Se conformaron aleatoriamente seis grupos experimentales de 8 animales:

Grupo I (control negativo): Los animales de este grupo recibieron NaCl al 0,9 % y agua destilada.

Grupo II: Los animales de este grupo fueron tratados con poloxamer en dosis de 0,6 g/kg más agua destilada.

Grupo III (control positivo): Los animales de este grupo fueron tratados con poloxamer en dosis de 0,6 g/kg e inmediatamente después se les suministró sinvastatina a una dosis de 75 mg/kg, fármaco hipocolesterolémico.

Grupo IV (control positivo): Los animales de este grupo recibieron poloxamer, de la misma forma que el grupo anterior, e inmediatamente después se le suministró ácido nicotínico en una dosis de 100 mg/kg, fármaco reductor de TAG.

Grupos V y VI: A los animales de estos grupos se les aplicó poloxamer, de la misma forma que los anteriores, e inmediatamente el extracto de la planta de estudio en las dosis de 400 mg/kg pc y 600 mg/kg pc, respectivamente.

Las tomas de sangre para realizar los análisis de los parámetros bioquímicos colesterol total, triacilglicéridos (TAG) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se realizaron a tiempo cero, a las 24 y a las 48 horas posteriores a la inducción de la hiperlipemia y de suministrar el tratamiento a los controles y extracto evaluado. La sangre se extrajo del plexo retroorbital, y fue vertida en viales que contenían heparina sódica.

Los datos obtenidos fueron tabulados y almacenados en bases de datos confeccionadas en SPSS versión 15.0 para Windows. Se determinaron la media y la desviación estándar de cada variable estudiada. Se emplearon métodos no paramétricos para el análisis estadístico, tras constatar que las variables del estudio no siguen una distribución normal. Las diferencias entre grupos se analizaron a través de la prueba multidimensional de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney. La evaluación de los cambios en un mismo grupo, en momentos diferentes (antes y después) para cada variable, se determinó a través de la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon. Se consideraron los niveles de significación: $p < 0,05$ (significativo) y $p < 0,01$ (altamente significativo).

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación de la UTEX. Se tuvieron en cuenta los procedimientos que disminuyan el estrés, la dificultad respiratoria y el deterioro del estado higiénico sanitario, para garantizar durante el estudio el bienestar de los animales, la no variabilidad en las respuestas y la validez y confiabilidad de los datos generados. La eutanasia fue realizada por dislocación cervical, con previa atmósfera de éter, y hasta la pérdida total de los reflejos, según establece la Unión Europea y la American Veterinary Medical Association AVMA.¹⁰

RESULTADOS

Los resultados obtenidos del tamizaje fitoquímico (Tabla 1) mostraron la presencia de flavonoides, triterpenos, esteroides o ambos, así como de compuestos fenólicos, taninos o ambos, metabolitos que pudieran estar relacionados con el efecto hipolipemiente mostrado por el extracto de *Cymbopogon citratus* S.

Tabla 1. Resultados del tamizaje fitoquímico.

| Metabolitos | Extracto blando <i>C. citratus</i> S |
|---|---|
| Compuestos reductores | + |
| Saponinas | - |
| Flavonoides | +++ |
| Alcaloides | ++ |
| Compuestos fenólicos, taninos o amambos | + |
| Aminoácidos | - |
| Triterpenos, esteroides o ambos | +++ |

Los valores medios de los parámetros bioquímicos evaluados, previos a la inducción del modelo de hiperlipidemia muestran cifras dentro del rango de referencia establecido para la línea y especie. En el caso del colesterol: $2,54 \pm 0,204$ mmol/L, los triacilglicéridos: $1,26 \pm 0,247$ mmol/L y $0,54 \pm 0,106$ mmol/L para las VLDL.

Los valores de los parámetros bioquímicos evaluados para cada grupo experimental, transcurridas 24 horas de la inducción del modelo de hiperlipidemia aguda, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Colesterol, TAG y VLDL a las 24 horas de inducida la hiperlipidemia en el modelo agudo después de administradas las sustancias de ensayo. Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar. (N = 45).

| Grupos | Colesterol (mmol/L) | TAG (mmol/L) | VLDL (mmol/L) |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| I | $2,69 \pm 0,32$ | $1,10 \pm 0,14$ | $0,52 \pm 0,102$ |
| II | $6,63 \pm 1,48$ | $19,88 \pm 2,75$ | $6,81 \pm 2,860$ |
| III | $6,11 \pm 0,32$ | $15,34 \pm 7,16$ | $6,97 \pm 3,25$ |
| IV | $5,86 \pm 2,264$ | $18,17 \pm 5,32$ | $8,03 \pm 1,949$ |
| V | $7,21 \pm 1,79$ | $18,52 \pm 5,63$ | $8,42 \pm 2,556$ |
| VI | $6,77 \pm 1,89$ | $16,50 \pm 6,843$ | $7,50 \pm 3,109$ |
| Valores de referencia | $2,72-4,16$ (3,49) | $0,85-2,04$ (1,44) | N.S |
| Prueba de Kruskal-Wallis | p < 0.01 | p < 0.01 | p < 0.01 |

I SSF 0,9 %, **II** Poloxamer 0,6 g/kg, **III** Sinvastatina 75 mg/kg, **IV** Ácido nicotínico 100 mg/kg, **V** *Cymbopogon citratus* 400 mg/kg, **VI** *Cymbopogon citratus* 600 mg/kg **N.S:** (no se informan)

El análisis estadístico de los parámetros bioquímicos, evaluados a las 24 horas posteriores a la inducción, mostró diferencias altamente significativas para cada variable entre los seis grupos experimentales.

Los niveles plasmáticos de los parámetros bioquímicos en el grupo I (control no tratado) se ubican dentro del intervalo de valores de referencia y fueron similares a los referidos por otros autores para la línea y especie de estudio.

Todos los animales intervenidos con poloxamer (del grupo II al VI) mostraron un incremento de la concentración de colesterol, TAG y VLDL, estadísticamente significativo, en comparación con el grupo control negativo, lo que indica el establecimiento del cuadro hiperlipémico a las 24h de administrado el inductor. La aplicación, tanto de los medicamentos como del extracto evaluado, no previno el incremento del perfil lipídico observable a las 24h en este modelo. Estos grupos se mostraron de forma similar entre sí ($p > 0,05$ empleando la prueba de KW para los grupos del II al VI a las 24h postinducción).

En la Tabla 3, se muestran los indicadores bioquímicos evaluados para cada grupo experimental, obtenidos a las 48 horas de inducido el modelo de hiperlipemia y con posterioridad al tratamiento.

Tabla 3. Colesterol, TAG y VLDL a las 48 horas de inducida la hiperlipidemia aguda y administradas las sustancias de ensayo. Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar (N= 45).

| Grupos | Colesterol (mmol/L) | TAG (mmol/L) | VLDL (mmol/L) |
|------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| I | 2,64 \pm 0,20 | 1,05 \pm 0,25 | 0,51 \pm 0,08 |
| II | 6,92 \pm 1,19 ^c | 20,20 \pm 3,05 ^c | 7,68 \pm 1,69 ^c |
| III | 3,98 \pm 0,97 ^{a, b} | 9,16 \pm 6,19 ^{a, c} | 4,16 \pm 2,81 ^{a, c} |
| IV | 4,14 \pm 1,23 ^{a, b} | 6,46 \pm 3,71 ^{a, c} | 2,93 \pm 1,69 ^{a, c} |
| V | 4,53 \pm 1,21 ^{a, b} | 10,87 \pm 6,64 ^{a, c} | 4,94 \pm 3,02 ^{a, c} |
| VI | 3,54 \pm 0,57 ^{a, b} | 6,43 \pm 2,55 ^{a, c} | 2,92 \pm 1,16 ^{a, c} |
| Valores de referencia | 2,72 - 4,16 (3,49) | 0,85 - 2,04- (1,44) | N.S |

I SSF 0,9 %, **II** Poloxamer 0,6 g/kg, **III** Sinvastatina 75 mg/kg, **IV** Ác.Nicotínico 100 mg/kg, **V** *Cymbopogon citratus* 400 mg/kg, **VI** *Cymbopogon citratus* 600 mg/kg **N.S:** (no se informan)

^a $p < 0,01$ según Test MW comparación vs Grupo II

^b $p < 0,05$ según Test MW comparación vs Grupo I

^c $p < 0,01$ según Test MW comparación vs Grupo I

Al analizar los parámetros bioquímicos, evaluados a las 48 horas de inducida la hiperlipidemia aguda y administradas las sustancias de ensayo, entre los diferentes grupos experimentales, se obtuvieron diferencias altamente significativas para cada una de las variables analizadas.

Los grupos tratados con sinvastatina y ácido nicotínico, así como los tratados con el extracto de *Cymbopogon citratus* S., mostraron diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0,001$), respecto a la concentración de colesterol obtenida en el grupo intervenido con poloxamer, sin tratamiento alguno. Este parámetro fue analizado en los grupos tratados con el extracto de *Cymbopogon citratus* S. en relación con el grupo al que se le suministró sinvastatina, fármaco de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia, y no se observaron diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$). Resultado similar se produjo en los grupos tratados con el extracto de

Cymbopogon citratus S. en relación con el que recibió ácido nicotínico, fármaco empleado en el tratamiento de hipertrigliceridemia. La comparación entre los dos grupos de dosis del extracto de *Cymbopogon citratus* S. tampoco mostró diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$).

Un comportamiento similar al colesterol en los grupos tratados con las sustancias de ensayo fueron los mostrados para los valores de TAG y VLDL.

Los valores de TAG y VLDL de los grupos tratados con simvastatina, ácido nicotínico, y los del extracto de *Cymbopogon citratus* a 400 mg/kg y 600 mg/kg, a las 24 horas posteriores al tratamiento, fueron significativamente menores a los del grupo intervenido con poloxamer solamente ($p \leq 0,001$).

En cada uno de los grupos experimentales, se analizaron los parámetros bioquímicos a las 24 y 48 horas postinducción mediante la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon (Figura).

No existieron diferencias estadísticas significativas para cada variable analizada en los grupos I y II, correspondientes al control negativo y al intervenido con el inductor de hiperlipidemia sin tratamiento; de igual forma se comportó la variable colesterol en el grupo tratado con ácido nicotínico en dosis de 100 mg/kg, mientras que en las variables TAG y VLDL se obtuvieron diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$), al igual que en cada parámetro evaluado en los grupos tratados con simvastatina con 75 mg/kg y *Cymbopogon citratus* S. con dosis de 400 y 600 mg/Kg.

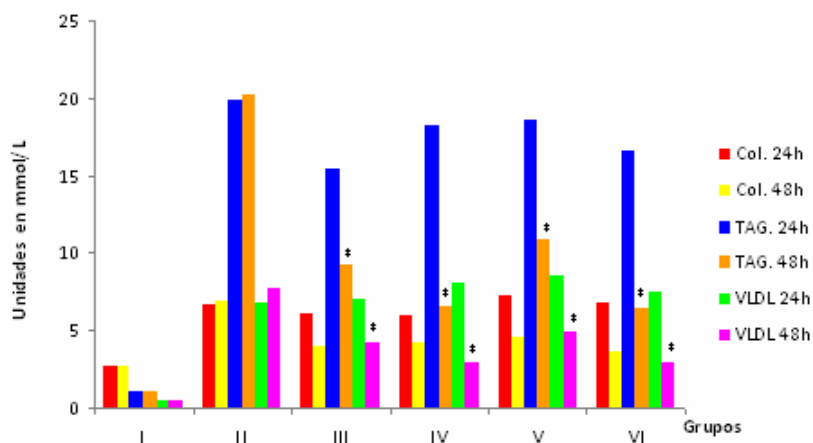


Figura. Colesterol, TAG y VLDL en cada grupo experimental, a las 24 y 48 horas de inducida la hiperlipidemia aguda y administradas las sustancias de ensayo.

* $p < 0,05$ Prueba de los rangos con signos de Wilcoxon.

DISCUSIÓN

Los estudios en animales de experimentación constituyen una valiosa herramienta para comprender los procesos fisiopatológicos asociados a las hiperlipidemias, por lo que se emplean agentes capaces de generar modelos óptimos para la ulterior evaluación de sustancias con actividad hipolipemiante, como el poloxamer y el tritón, por citar algunos.

Una alteración hiperlipémica puede ser estimada por la evaluación del perfil lipídico mediante la determinación de diversos parámetros, como colesterol total, triacilglicéridos, lipoproteínas y ácidos grasos libres. El modelo de hiperlipidemia aguda puede ser obtenido a partir del empleo de agentes

químicos, y resulta útil para predecir, en estudios preclínicos, la eficacia terapéutica de fármacos y productos naturales en la regresión de niveles elevados de lípidos en sangre. En el presente estudio, fue utilizado el poloxamer como inductor químico de esta alteración, y se obtuvieron, tras su administración, niveles elevados de colesterol, TAG y VLDL y, por consiguiente, el establecimiento del modelo en muy corto período de tiempo. Esta elevación pudiera resultar, primariamente, de la inhibición de la lipoproteína lipasa, o indirectamente, de la estimulación de la actividad de HMG CoA reductasa, enzima que interviene en el paso limitante de la biosíntesis de colesterol.¹¹ Los resultados obtenidos en la investigación concuerdan con los referidos por Johnston, al inducir en ratones C57BL/6 un modelo de hiperlipidemia con poloxamer 407 (P-407), un tensoactivo no iónico, con el que arribó a similares resultados.¹⁰ De igual manera, Samer y su equipo de investigación lograron elevar significativamente los niveles plasmáticos de colesterol total, triglicéridos y colesterol, unidos a lipoproteínas de baja densidad, con una administración aguda de poloxamer P-407 en ratas.¹³

En el modelo instaurado con la administración de detergente no iónico, al evaluar el extracto de *Cymbopogon citratus* S., ambas dosis de estudio (400 mg/kg y 600 mg/kg) mostraron una marcada reducción de los valores plasmáticos de colesterol, TAG y VLDL respecto al grupo control de hiperlipidemia. Además, se observó un comportamiento similar a la sinvastatina y al ácido nicotínico, fármacos empleados como controles positivos. Lo anterior demuestra las potencialidades farmacológicas de esta planta como terapia complementaria en el tratamiento de hiperlipidemias.

El extracto de *Cymbopogon citratus* S., mostró capacidad para revertir la alteración hiperlipémica provocada por la administración del poloxamer a cifras semejantes a las obtenidas con los dos fármacos de elección en el tratamiento de estas dislipidemias. Estos resultados nos permiten inferir que la actividad hipolipemiente pudiera deberse a la conexión entre los metabolitos antioxidantes presentes en el extracto y el mecanismo relacionado con la inhibición competitiva de la HMG CoA reductasa en la ruta biosintética de colesterol, o de manera indirecta, a la reducción de los TAG por un decremento en la producción de VLDL, principal lipoproteína transportadora de TAG en ausencia de quilomicrones.¹⁴ De igual forma, la actividad también pudiera explicarse por un efecto vasodilatador, unido a la inhibición del transporte de ácidos grasos libres desde los tejidos periféricos al hígado, lo cual se traduce en una disminución de la producción y secreción hepática de VLDL, mecanismo descrito para el ácido nicotínico.¹⁵

Las propiedades antioxidantes de los compuestos fenólicos contribuyen a disminuir el ambiente oxidativo que incrementa los efectos deletéreos de las dislipidemias. Estudios científicos refieren que los flavonoides inhiben oxidasas, como la lipoxigenasa, la ciclooxigenasa, la mieloperoxidasa, la NADPH oxidasa y la xantina oxidasa, lo que evita la generación de especies reactivas del oxígeno, así como de hidroperóxidos orgánicos. Su efecto secuestrador de radicales libres se ha relacionado a su estructura química. Por otra parte, se ha demostrado su actividad antioxidante, la cual se debe a su gran reactividad como donantes de electrones e hidrógenos y de la capacidad del radical formado para estabilizar y deslocalizar el electrón desapareado (termina la reacción en cadena) y de su habilidad para quelar iones de metales de transición.¹⁶⁻¹⁸ Además, estimulan enzimas con reconocidas propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa.¹⁹ Algunas investigaciones refieren que los taninos inhiben la absorción intestinal de colesterol y el incremento de la excreción de ácidos biliares, por lo que contribuyen a la reducción del colesterol.²⁰ En otras investigaciones se afirma que de manera directa estos metabolitos pueden inducir una reducción de los niveles de triacilglicéridos. Flavonas polimetoxiladas, identificadas en cítricos y ortanique, han mostrado, en estudios efectuados en los últimos años, efectos reductores de los lípidos en modelos de hiperlipidemia. Lia y colaboradores demostraron que este tipo de compuesto mejoraba el perfil lipídico en hámster insulino resistente por consumo de fructosa, debido a la activación de los receptores proliferativos de ribosomas (PPR α y PPR γ).²¹ En estudios *in vitro* con flavonoides provenientes de cítricos, se comprobó la disminución de los niveles hepáticos de RNAm de la enzima estearilCoa desaturasa, clave en la síntesis lipídica.²² Estudios recientes han mostrado que alimentos ricos en flavonoides tienen actividad antioxidante y mejoran los perfiles lipídicos en modelos experimentales de hiperlipidemia.²³

Atendiendo a lo anterior, se pudo comprobar en la caracterización cualitativa, la presencia de alto contenido de flavonoides en el extracto de *Cymbopogon citratus* S. y de taninos, lo que pudiera explicar, en parte, la actividad hipolipemiante mostrada.

No obstante, el estudio realizado no permite asegurar que los flavonoides y taninos sean los responsables del efecto farmacológico estudiado, ni descartar que otros compuestos presentes en los extractos guarden relación con los resultados obtenidos, ya que la acción de una planta se debe a fitocomplejos que interactúan entre sus componentes, donde las funciones biológicas de las diferentes moléculas son complementarias.

Según el estudio realizado, se puede concluir que en el tamizaje fitoquímico de las partes aéreas de la planta *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf, se observó una elevada concentración de flavonoides, triterpenos, esteroides o ambos, así como la presencia de compuestos fenólicos, taninos o ambos. Además, el extracto blando de la planta con las dosis de estudio, en el modelo inducido con poloxamer, presentó actividad hipolipemiante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chapman MJ. Pitavastatin: novel effects on lipid parameters. *Atheroscler Suppl.* 2011 Nov.;12(3):277- 84.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M. *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* [internet]. 2012 [citado 18 jun. 2013];33(13):[aprox. 66 p.]. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/13/1635>
3. Chitra Devi R, Sim SM, Ismail R. Effect of *Cymbopogon citratus* and Citral on Vascular Smooth Muscle of the Isolated Thoracic Rat Aorta. *Evid Based Complement Altern Med* [internet]. 2012 [citado 22 mar. 2014];2012:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364612/pdf/ECAM2012-539475.pdf>
4. Bermúdez Toledo D, Escobar Román R, Boffill Cárdenas M, Betancourt Morgado E, Iguada Correa I. Evaluación del potencial hepatoprotector de la *Mentha piperita* L previo a la inducción de hepatotoxicidad con acetaminofén. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* [internet]. 2014 nov. [citado 30 nov. 2014];13(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.blacpma.usach.cl/images/docs/013-006/006_articulo_5.pdf
5. Rodríguez Quintanilla R, Ruiz Nova C, Arias Moyano G, Castro Salazar H, Martínez J, Stashenko E. Estudio comparativo de la composición de los aceites esenciales de cuatro especies del género *Cymbopogon* (Poaceae) cultivadas en Colombia. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* [internet]. 2012 [citado 14 jun. 2013];11(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.blacpma.usach.cl/images/docs/011-001/013_elena.pdf
6. Alvis A, Martínez W, Arrazola G. Obtención de extractos hidro-alcohólicos de limoncillo (*Cymbopogon citratus*) como antioxidante natural. *Inform Tecnol.* 2012;23(2):3- 10.
7. He WS, Jia CS, Yang YB, Ma Y, Zhang XM, Feng B, *et al.* Cholesterol-lowering effects of plant steryl and stanyllaurate by oral administration in mice. *J Agric Food Chem.* 2011;59(9):5093- 9.
8. Ministerio de Salud Pública. NRSP 310. Norma Ramal. Medicamentos de origen vegetal: Droga cruda. Especificaciones Generales. La Habana: MINSAP; 1992.
9. Miranda M, Cuéllar A. Manual de Prácticas del Laboratorio de Farmacognosia y Productos Naturales. Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana: Pueblo y Educación; 2000. p. 53- 66.
10. American Veterinary Medical Association. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition [internet]. United States of America: Washington University, St. Louis Missouri; 2013 [citado 16 oct. 2013]. Disponible en: <https://www.avma.org/kb/policies/documents/euthanasia.pdf>
11. Yasuda T, Johnston TP, Shinohara M, Inoue M, Ishida T. The effect of poloxamer 407 on the functional properties of HDL in mice. *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(5):677- 87.

12. Johnston TP. The P-407-induced murine model of dose-controlled hyperlipidemia and atherosclerosis: a review of findings to date. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004 Apr.;43(4):595-606.
13. Samer M, Fugen A, Neal M, Davies Basil D. Phytopreventative Anti-Hyperlipidemic Effects of *Gynostemma Pentaphyllum* in Rats. *Pharm Pharmaceut Sci*. 2005;8(3):507- 15.
14. Ward S, Jones ML, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, *et al*. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*. 2007;11(14):1- 160.
15. Nuñez Cortez JM, Alegría E, Álvarez-Sala Walther L, Ascaso Gimilio J, Lahoz Rallo C, Mantilla Morató T, *et al*. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (Parte II). *Clín Invest Arterioscl* [internet]. 2012 [citado 12 jun. 2013];24(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en:
http://www.searteriosclerosis.org/resources/archivosbd/clinica_documentos_guias/e2178056a501b24527a72965af54f965.pdf
16. Al-Reza S, Bajpai V, Kang S. Antioxidant and antilisterial effect of seed essential oil and organic extracts from *Zizyphus jujube*. *Food Chem Toxicol*. 2009;47:2374- 80.
17. Cottyn B, Kollmann A, Waffo-Teguo P, Ducrot PH. Rationalization and In Vitro Modeling of the Chemical Mechanisms of the Enzymatic Oxidation of Phenolic Compounds in Planta: From Flavonols and Stilbenoids to Lignins. *Chemistry*. 2011;17(26):7282- 7.
18. Kwiecinski MR, Bettega Felipe K, Gomes Correia JF, Ferreira EA, Rossi MH, de Moura Gatti F, *et al*. Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects. *Libyan J Med* [internet]. 2011 [citado 12 jun. 2013];6(10):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081874/pdf/LJM-6-5651.pdf>
19. González Gil A, González Madariaga Y, Heredia Ruiz D, Fernández Caraballo D, Ballesteros Hernández M. Enzimas antioxidantes en la hiperglicemia e hiperlipidemia inducida por sacarosa en ratas Wistar. *Rev Méd Electrón* [internet]. 2013 mar.- abr. [citado 4 mayo 2013];35(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242013000200001&lng=es
20. Sáyago Ayerdi SG, Goñi I. *Hibiscus sabdariffa* L: Fuente de fibra antioxidante. *Arch Latinoam Nutr* [internet]. 2010 mar. [citado 10 feb. 2013];60(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.ve/pdf/alan/v60n1/art12.pdf>
21. Lia RW, Theriaulta AG, Aub K, Douglasa TD, Casaschia A, Kurowskab EM, *et al*. Citrus polymethoxylated flavones improve lipid and glucose homeostasis and modulate adipocytokines in fructose-induced insulin resistant hamsters. *Life Sci*. 2006;79(4):365- 73.
22. Green CO, Wheatley AO, MCGrowder DA, Dilworth LL, Asemota HN. Hypolipidemic effects of ortanique peel polymethoxylated flavones in rats with diet-induced hypercholesterolemia. *J Food Biochem*. 2011;35(5):1555- 60.

23. Ronceros G, Ramos W, Arroyo J, Galarza C, Ericson L, Gutiérrez AG, *et al.* Estudio comparativo del maíz morado (*Zea mays* L.) y simvastatina en la reducción de lípidos séricos de pacientes diabéticos normotensos con dislipidemia. *An Fac Med* [internet]. 2012 [citado 12 jun. 2013];73(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v73n2/a06v73n2.pdf>

Recibido: 9 de octubre de 2013

Aprobado: 14 de abril de 2014

Lic. Emoe Betancourt Morgado. Licenciada en Química. Investigadora Agregada. Asistente. Unidad de Toxicología Experimental. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.