

Artículo original

Efecto hipolipemiante del extracto de *Terminalia catappa* en un modelo animal

Elvia Rosa Mayor Bejarano*
Jenny Sofía Primera Navarro*
Martha Lorena Paladines Placeres*
Mauricio Palacios Gómez**
Oscar Gutiérrez Montes**

RESUMEN

Introducción: La tradición del uso de plantas medicinales como hipolipemiantes es reciente y por lo tanto es motivación para la búsqueda de principios farmacológicos etnobotánicos dentro de la biodiversidad de nuestro país. En la región del Valle del Cauca, popularmente se usan las hojas del almendro (*Terminalia catappa*) en infusión como antilipémico, reportando testimonialmente su efectividad sin que este efecto haya sido comprobado.

Objetivo: Evaluar la toxicidad y eficacia como hipolipemiante del extracto acuoso de la especie *Terminalia catappa*.

Materiales y métodos: Se realizó un ensayo de citotoxicidad en un modelo de *Artemia salina* y dosis letal 50 en ratones para determinar la toxicidad del extracto. Posteriormente, con los datos obtenidos se probó la eficacia antilipémica, comparándolo con lovastatina, en un modelo de hipercolesterolemia secundaria a hipotiroidismo, el cual fue inducido por la administración de propiltiouracilo. Se realizaron dos experimentos separados con diferentes formas de administración del extracto y al final se realizó un estudio histopatológico para evaluar los cambios por la administración subcrónica del extracto.

Resultados: Los estudios de toxicidad en ratones y citotoxicidad demostraron que el extracto tiene bajo potencial tóxico para los dos sistemas. Los hallazgos histológicos no fueron significativos. El extracto de *Terminalia catappa* mostró un efecto antilipémico en el modelo implementado, que fue dependiente de la forma de administrar el extracto. Se reporta la aparición de alopecia en las ratas que recibieron propiltiouracilo y lovastatina, sin poder concluir sobre esta observación. MÉDICAS UIS 2006;19(1):19-25

Palabras claves: Hiperlipidemia. Agentes Antilipémicos. *Terminalia*. Hipotiroidismo. Propiltiouracilo. Lovastatina.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares ocasionaron 37 802 fallecimientos durante el año 2002 en Colombia,

*Estudiante Medicina Departamento de ciencias fisiológicas Facultad de salud. Universidad del Valle. Cali.

**MDMsC. Docente en farmacología. Departamento de ciencias fisiológicas Facultad de Salud. Universidad del Valle. Cali.

Correspondencia: Dr Palacios, Universidad del Valle Sede San Fernando, Calle 4B No. 36-00, Edificio 116, oficina 4035 Departamento de Farmacología, Cali, Colombia. e-mail: maopalacios@yahoo.com

Artículo recibido el 12 de Diciembre de 2004 y aceptado para publicación el 05 de Diciembre de 2005.

siendo la segunda causa de muerte después de las lesiones por causa externa¹. La hiperlipidemia es un factor de riesgo importante para el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular; el vínculo entre la elevada concentración de lipoproteínas LDL como agente causal de enfermedad coronaria está firmemente establecido^{2,3}. La terapia con medicamentos antilipémicos como las estatinas ha demostrado una disminución de los eventos cardiovasculares mayores, revascularizaciones y eventos isquémicos cerebrales⁴.

Para el tratamiento de la hiperlipidemia se han usado plantas medicinales, algunas de las cuales han demos-

trado tener actividad para disminuir las lipoproteínas LDL séricas, elevar las HDL e inhibir la oxidación de lípidos⁵. La *Terminalia catappa* (Familia *Combretaceae*) es de origen asiático y difundida ampliamente en Centro y Suramérica⁶. A esta planta se le han atribuido efectos antioxidantes⁷, antagonistas de transcriptasa inversa⁸, antidiabéticos⁹, antiinflamatorios¹⁰ y afrodisíacos¹¹. En Colombia se le conoce como “almendro”, se encuentra ampliamente distribuida entre los 500 a 1500 metros de altura sobre el nivel del mar, y popularmente sus hojas son utilizadas en infusión para disminuir el colesterol sérico⁶. El presente trabajo se realizó con el objetivo de evaluar el efecto antilipémico que pudiese tener el extracto acuoso de *Terminalia catappa* en un modelo animal de hiperlipidemia secundaria a hipotiroidismo farmacológico, inducido con propiltiouracilo. Lo anterior debido a que se ha demostrado que la disminución de las hormonas tiroideas séricas ocasiona un déficit en la expresión de los genes de receptores LDL hepáticos, los cuales son regulados por dichas hormonas, ocasionando un incremento de los niveles de colesterol LDL por déficit catabólico en los hepatocitos¹².

Se realizaron estudios de toxicidad aguda en ratones, bioensayo de citotoxicidad en *Artemia salina*, que corresponde a una prueba de tamizaje para evaluar actividad biológica y toxicidad en camarones que viven en soluciones con alto contenido de sodio, y que al medir la mortalidad por exposición a algún compuesto, permite predecir que no tiene actividad farmacológica (mortalidad muy baja) o es muy tóxica (mortalidad alta). Además, se realizó análisis histopatológico descriptivo posterior a la administración subcrónica (30 días) en ratas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio exploratorio Fase I de la actividad hipolipemiente con exposición de 30 días (subcrónica) y estudios fase I de Toxicidad para compuestos con actividad biológica.

MATERIAL VEGETAL

Se recolectaron hojas de *Terminalia catappa* en la ciudad de Palmira, Valle del Cauca, en Septiembre de 2001, secándose a una temperatura de 45°C por 72 h y posteriormente se pulverizaron. Se tomaron muestras de hojas, flores y frutos, para verificar la especie por los expertos en botánica del herbario de la Universidad del Valle.

Se preparó extracto acuoso al 20% (peso/volumen) de hojas secas de *Terminalia catappa* y agua destilada mediante técnica de infusión a una temperatura de 99°C, posteriormente, se filtró con papel de filtro No. 20 Shleircher & Schull®. Para todas las pruebas se utilizó

el extracto acuoso a una temperatura de 22°C y un máximo de conservación de 48 h a 4°C.

BIOENSAYO DE CITOTOXICIDAD

Se utilizó *Artemia salina* de 48 h de edad para determinar la citotoxicidad₅₀ (CL₅₀) del extracto de hojas secas de *Terminalia catappa*. A grupos de 10 *nauplii* de *Artemia* se les expuso durante un periodo de 24 h a diferentes concentraciones del extracto, se controló el número de muertos a las 6 y 24 h. El experimento se realizó por triplicado y se promediaron los resultados para cada dilución.

TOXICIDAD AGUDA (DOSIS LETAL50) Y TEST DE IRWIN

A grupos de cinco ratones albinos suizos (*Mus musculus*) cepa Univalle de ambos sexos, de seis semanas de edad, con un peso entre 15 y 25 g se les aplicó una dosis única de diferentes concentraciones del extracto de hojas secas de *Terminalia catappa*, por vía Intraperitoneal (I) y se observaron durante 14 d, registrando el número de muertos por grupo.

Se examinó el comportamiento de los animales durante las primeras 2 h posterior a la aplicación del extracto con el test de Irwin (análisis de actividad farmacológica multidimensional) para determinar potencialidades farmacológicas del mismo¹³. En el test de Irwin se calificó el comportamiento del animal, posterior a la administración del extracto, de la siguiente manera: 0 si el animal no presentaba ninguna alteración, 1 si presentaba un aumento de éste y -1 si presentaba una disminución; se consideró “*a priori*” como efecto posible si el promedio de las pruebas eran mayores a 0,6 o menores a -0,6.

MODELO DE HIPERLIPIDEMIA

Se utilizaron ratas *Sprague Dawley* cepa Instituto Nacional de Salud, de 6 semanas de edad, con un peso inicial de 150 - 200 g. Los roedores se alojaron en jaulas de 43 X 23 X 22 cm, para cinco animales, bajo condiciones de 25°C de temperatura promedio, humedad relativa de 75% y ciclos luz/ oscuridad de 12 h. Se les administró agua y concentrado Fiel® de Purina® a libre demanda.

Los fármacos de referencia que se utilizaron fueron: propiltiouracilo, como inductor de hipercolesterolemia (Tirostat® de laboratorios Metlen Pharma, lote 0300) y lovastatina como hipolipemiente control de las pruebas (Lovastatina® de Laboratorios Gen-Far®, lote 030501).

Se implementó un modelo de hipotiroidismo farmacológico, administrando propiltiouracilo Tirostat® por vía oral a la dosis de 20 mg/kg/d durante 30 días, simultáneamente con el extracto o los controles, lo que ocasiona un aumento del colesterol total a expensas del LDL y afecta en menor grado los niveles de triglicéridos^{14,15}.

Al terminar la fase de administración de medicamentos, se sacrificaron los animales para el estudio de Histopatología. Este modelo se considera de tamizaje, debido a su fácil implementación y rápido desarrollo de la hiperlipemia (entre 11 y 14 días), comparado con los modelos de dieta. La desventaja principal del modelo es su corta duración, debido a que ocasiona una respuesta hipofisiaria, que se traduce en una hipertrofia tiroidea y una disminución progresiva de los niveles de colesterol hasta alcanzar cifras normales entre 25 y 40 d después de realizar el modelo. Además, la consecución de un patrón antilipémico es complicado en la primera fase (día 15), debido a la dificultad que los medicamentos fibratos y las estatinas presentan para revertir los efectos del colesterol en esta fase inicial. Sin embargo, el uso de estatinas permite diferenciar un efecto sobre ratas normolipémicas en la segunda fase del modelo (día 30), ya que una disminución de los niveles de colesterol sobre la línea base significa que el animal se encuentra eutiroideo y permite verificar el efecto del fármaco en esta situación.

Se establecieron cuatro grupos experimentales. Al grupo 1 se le administró propiltiouracilo a la dosis descrita más extracto acuoso de hojas de *Terminalia catappa* a una concentración equivalente a la quinta parte de la CL_{50} en ratones. Al grupo 2 se le administró propiltiouracilo y lovastatina como fármaco antilipémico de referencia, a dosis de 400 mg/kg/día. Al grupo 3 se le administró propiltiouracilo sólo. Al grupo 4 se le administró *Terminalia catappa* únicamente, a la dosis descrita.

Se desarrollaron dos experimentos separados: en el experimento A se suministraron los fármacos mezclándolos con el alimento (200mg de propiltiouracilo por 1 kg de alimento y 400 mg de lovastatina por 1kg de alimento) y el extracto de *Terminalia catappa* en el agua de consumo, verificando la ingesta de agua y alimento diario. En el experimento B, tanto los fármacos como el extracto de la planta se suministraron con técnica de gavage por medio de sonda orogástrica (calibre 19G), una vez al día.

En los dos experimentos se registró el peso de cada animal semanalmente y se determinaron los niveles de colesterol total; además en el experimento B se determinaron niveles de triglicéridos en sangre antes de iniciar el tratamiento farmacológico, a los 15 d y a los 30 d. Las muestras fueron procesadas con el método espectrofotométrico para las enzimas Colesterol Oxidasa/Peroxidasa código 11505 (1x200ml), Glicerol Fosfato Oxidasa/Peroxidasa código 11529 (2x250ml) BioSystems® mediante el equipo BTS-370¹⁶.

Al terminar la fase experimental se sacrificaron los animales bajo anestesia general, mediante perfusión con solución salina al 0,9% y fijación de tejido con Formol

bufferado. Se tomaron muestras de cerebro, corazón, riñón, pulmón e hígado de los animales del grupo 4 y se practicó estudio histopatológico con coloración de hematoxilina y eosina para evidenciar los cambios producidos por el tratamiento con el extracto acuoso de hojas de *Terminalia catappa* de forma subcrónica en dichos órganos.

Los resultados fueron examinados mediante análisis de regresión no lineal, para los experimentos de citotoxicidad en *Artemia salina* y DL_{50} en ratones. Los resultados de los experimentos A y B en ratas se examinaron mediante análisis de varianza (ANOVA) de una vía; subsecuentemente, las diferencias entre los grupos de tratamiento se analizaron con el procedimiento de comparación múltiple de Newman-Keuls. Se consideró $p < 0,05$ como indicativo de diferencias estadísticas significantes. El procesamiento de los datos, el análisis estadístico y la graficación se llevo a cabo con el programa GraphPad Prism® versión 3.02 del 2000 para Windows 98®.

La metodología de este trabajo fue aprobada por el Comité de Evaluación Ética en Animales de Experimentación de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle en el acta N° 14 del 20 de noviembre de 2001.

RESULTADOS

En el test de citotoxicidad no se encontró mortalidad a las 6 h de exposición al extracto. A las 24 h se determinó una CL_{50} a una dosis de 0,371% (peso/volumen) con una toxicidad relativa de 0,01 en comparación con la CL_{50} del dicromato de potasio ($LC_{50} K_2Cr_2O_7 / CL_{50} Terminalia catappa$), que es el patrón de referencia para esta prueba. Este resultado significa un bajo potencial de daño celular directo inducido por el extracto¹⁷ (Figura 1).

Se determinó una DL_{50} en ratones a la dosis de 3,8% (peso/volumen) del extracto estudiado, presentando el pico de mayor mortalidad a las 48 h (Figura 2).

El test de Irwin no permitió demostrar alguna actividad farmacológica de importancia en el sistema nervioso central y autónomo que sugiera la necesidad de un estudio adicional (Tabla 1).

Se midió el colesterol en todos los animales antes de iniciar la fase experimental sin encontrar diferencias estadísticamente importantes que obligaran a cambiar alguno de ellos.

EXPERIMENTO A

A los 15 días de tratamiento se encontró un aumento significativo en los niveles de colesterol en el grupo al que se suministró propiltiouracilo y en el grupo de lovastatina más propiltiouracilo, con respecto al grupo tratado con *Terminalia catappa* ($p < 0,001$).

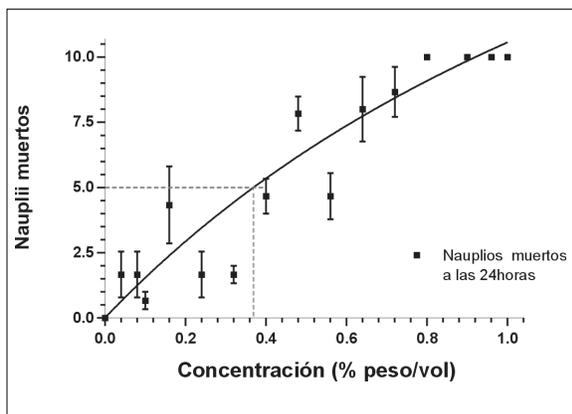


Figura 1. Citotoxicidad en *Artemia salina* (CL₅₀). La gráfica muestra el promedio \pm error estándar de la mediana de la mortalidad de 10 nauplii (larvas de *Artemia salina*) expuestas a concentraciones crecientes de extracto de *Terminalia catappa*. La CL₅₀ se determinó a una concentración del extracto de 0,371%. Este experimento se realizó por triplicado.

La administración del extracto de *Terminalia catappa* con propiltiouracilo produjo un aumento menor de los niveles de colesterol con respecto al grupo con propiltiouracilo ($p < 0,05$).

En el día 30 se observó una disminución en los niveles de colesterol en los grupos con hipotiroidismo farmacológico, fenómeno que se esperaba por el incremento reactivo de la función tiroidea.

El grupo que recibió lovastatina más propiltiouracilo presentó un descenso menor de las cifras de colesterol con respecto a los otros grupos experimentales ($p < 0,05$) (Tabla 2).

EXPERIMENTO B

En el día 15 se encontraron niveles de colesterol aumentados en los grupos de *Terminalia catappa* más propiltiouracilo ($p < 0,01$) y en el de propiltiouracilo ($p < 0,05$) con respecto al grupo tratado con *Terminalia catappa*.

En el día 30 la disminución de los niveles de colesterol plasmático fue homogénea en todos los grupos, sin encontrar diferencias significativas (Tabla 3).

En el mismo experimento B se midieron los niveles de triglicéridos antes de iniciar el tratamiento farmacológico, verificando que todos los grupos experimentales fueran homogéneos.

En el día 15 se observó un aumento importante de los niveles de colesterol en todos los grupos con respecto a los datos en animales intactos; este aumento fue menor en el grupo al que se le suministró *Terminalia catappa* más propiltiouracilo en relación

Tabla 1. Test de Irwin: análisis de actividad farmacológica multidimensional, los resultados no mostraron una actividad importante en el sistema nervioso central o autónomo (n=20).

Efecto	Promedio \pm Error Estándar de la Mediana (SEM)
Pruebas de sensibilidad	0.81 \pm 0.04 SEM
adrenérgicos	0.1 \pm 0.02 SEM
dopaminérgicos	0.06 \pm 0.04 SEM
colinérgicos	0.3 \pm 0.08 SEM
anti-GABA	0
medular	0.1 \pm 0.02 SEM
analéptico	0.45 \pm 0.09 SEM
vasodilatador	0
diurético	0.09 \pm 0.05 SEM
laxante	0.09 \pm 0.05 SEM
antipirético	0.3 \pm 0.08 SEM
oculo-mimético parasimpático	0.2 \pm 0.01 SEM
oculo-mimético simpático	0.02 \pm 0.01 SEM
p-mimético	0.2 \pm 0.04 SEM
ganglionar	0.05 \pm 0.03 SEM
analgesia	0.38 \pm 0.04 SEM
miorrelajante	0.3 \pm 0.06 SEM

con el grupo tratado con lovastatina más propiltiouracilo ($p < 0,01$) y con los grupos tratados con *Terminalia catappa* ($p < 0,05$).

En el día 30 persistieron cifras muy altas de triglicéridos para todos los grupos, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales (Tabla 4).

En el análisis histopatológico se observó en hígado, leve congestión vascular, moderada congestión sinusoidal sin alteración en vasos, sin encontrar eritropoyesis extramedular, colestasis ni esteatosis. En corazón, el aspecto histológico fue normal con leve congestión vascular. En cerebro, se observaron halos perivasculares y pericelulares, neuronas eosinofílicas, sin alteración vascular ni necrosis. En pulmón se observó abundante congestión vascular, conglomerados linfocitarios peribronquiales, abundantes septos alveolares levemente engrosados, sin presentar alteraciones bronquiales, vasculares, ni infiltrado inflamatorio. En riñón, se observó congestión glomerular y vascular, sin presentarse cambios estructurales.

Como dato adicional, se encontró una caída de pelo muy importante, en parches, sin presentar signos de inflamación en diferentes regiones del animal, con predominio en cabeza y región dorsal externa en

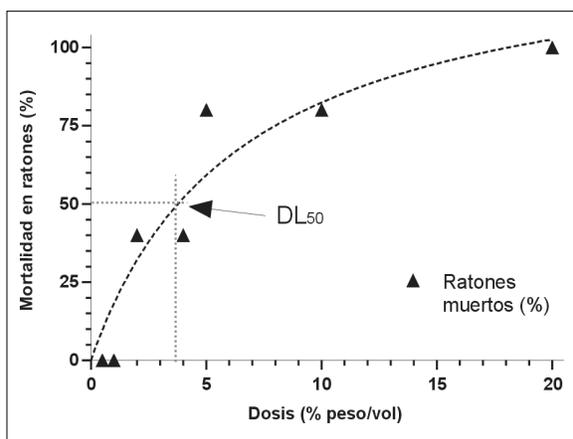


Figura 2. Dosis letal 50 en ratones (DL₅₀). La gráfica muestra la mortalidad de ratones al administrarse diferentes dosis del extracto acuoso de *Terminalia catappa*. Se determinó una DL₅₀ a la dosis de 3,8% (peso/volumen).

cinco de los siete animales a los que se administró propiltiouracilo y lovastatina, sin presentarse en los otros grupos.

DISCUSIÓN

La investigación de plantas medicinales como anti-lipémicos no está muy extendida, posiblemente debido al curso silencioso de la enfermedad que no permite usar el método etnobotánico de ensayo-error.

En el presente estudio se utilizó un modelo clásico de hipercolesterolemia, en el cual la disminución de la hormona tiroidea ocasiona una disminución del catabolismo del colesterol LDL, principalmente por una disminución de la expresión del receptor LDL en hepatocito; además, un aumento leve del colesterol HDL y de la lipasa plasmática¹⁸. La reproducción del modelo presentó una variación con respecto a los niveles de triglicéridos reportados en otros trabajos, debido a que los

animales presentaron hipertrigliceridemia marcada en todos los grupos, incluso después de la regresión de las cifras de colesterol por la respuesta tiroidea. Estos datos contrastan con las descripciones en ratas con este modelo, los cuales informan niveles normales o disminuidos¹⁹. Los hallazgos de triglicéridos en este modelo no han sido explicados satisfactoriamente con respecto a los hallazgos en pacientes humanos con hipotiroidismo subclínico o mixedema que presentan valores altos^{20,21} y se ha sugerido un efecto específico de especie, o una disminución en la ingesta de grasas y un aumento de la actividad de la lipasa plasmática en los animales. En el presente trabajo, teniendo en cuenta que se presentó en todos los grupos experimentales del experimento B, se consideró que el aumento de triglicéridos se debió a la manipulación de los animales con la técnica de administración diaria de medicamentos.

Los resultados con este modelo mostraron un efecto hipolipemiante del extracto de *Terminalia catappa* cuando se administró con el alimento, pero no con la administración por sonda. Este resultado se debe a la administración diaria única por gavage, y refleja la necesidad de una administración frecuente para conseguir el objetivo. Por otro lado, la eficacia del extracto en un modelo de deficiencia de receptores hepáticos para colesterol LDL es prometedora para continuar investigaciones en otros modelos de hipercolesterolemia. La *Terminalia catappa* ha mostrado un efecto protector de lesión hepática inducida por tetracloruro de carbono²², acetaminofén y D-galactosamina²³. Se ha atribuido un efecto mitocondrial sobre la homeostasis del calcio²⁴ evitando el efecto sobre la síntesis de nucleótidos de uracilo, pero hasta el momento la información disponible no permite proponer un mecanismo de acción antilipémico.

Actualmente, los modelos animales clásicos para búsqueda de fármacos antilipémicos con dietas nor-

Tabla 2. Efecto de la administración de *T. catappa* en el agua en los niveles de colesterol total en ratas que reciben propiltiouracilo en el alimento. Experimento A

Día	Propiltiouracilo (n=6)	<i>Terminalia catappa</i> (n=6)	Propiltiouracilo + <i>Terminalia catappa</i> (n=6)	Propiltiouracilo + Lovastatina (n=6)
0	85.67 ± 5.92	87.33 ± 6.21	97.33 ± 4.8	94.67 ± 10.5
15	196.67 ± 4.6	121 ± 6.9 [‡]	151.5 ± 20.34*	183.17 ± 16.6 [§]
30	116.33 ± 8.8	112.67 ± 8.94	114.33 ± 7.1	157.33 ± 1.6* [†]

Los datos son presentados como el promedio ± error estándar de la mediana.

*p<0,05

[‡]p<0,001 vs. Grupo Propiltiouracilo.

[†]p<0,05

[§]p<0,001 vs. Grupo *Terminalia catappa*.

Tabla 3. Efecto de la administración de *T. catappa* en los niveles de colesterol total en ratas que reciben propiltiouracilo por sonda orogástrica. Experimento B

Día	Propiltiouracilo (n=6)	<i>Terminalia catappa</i> (n=6)	Propiltiouracilo + <i>Terminalia catappa</i> (n=6)	Propiltiouracilo + Lovastatina (n=6)
0	94.67 ± 4.97	78 ± 13.87	98.17 ± 3.5	89.5 ± 2.51
15	138.67 ± 6	108.67 ± 5.56*	140.67 ± 7.28 [†]	128.17 ± 5.3
30	103.5 ± 1.91	106.67 ± 5.6	122.83 ± 7.1	108.67 ± 9.5

Los datos son presentados como el promedio ± error estándar de la mediana.

*p<0,05 contra Grupo Propiltiouracilo

[†]p<0,01 contra Grupo *Terminalia catappa*.

Tabla 4. Efecto de la administración de *T. catappa* en los niveles de triglicéridos en ratas que reciben propiltiouracilo por sonda orogástrica. Experimento B

Día	Propiltiouracilo (n=6)	<i>Terminalia catappa</i> (n=6)	Propiltiouracilo + <i>Terminalia catappa</i> (n=6)	Propiltiouracilo + Lovastatina (n=6)
0	43 ± 6.5	89.5 ± 23.67	65.17 ± 4.11	58.83 ± 10.78
15	271.83 ± 11.5	291.17 ± 9.26	217.33 ± 14.98*†	316.83 ± 26.88
30	282 ± 6.76	266.67 ± 15.29	276.17 ± 37.34	318.67 ± 9.34

Los datos son presentados como el promedio ± error estándar de la mediana.

*p<0.05 contra Grupo *Terminalia catappa*.

†p<0.01 contra Grupo Propiltiouracilo + Lovastatina

males o altas en colesterol se encuentran en revisión, debido a la controversia por la baja predictibilidad de eficacia mostrada con los medicamentos de los grupos farmacológicos de las estatinas y los fibratos²⁵. La necesidad de continuar el tamizaje de nuevas moléculas ha llevado a la utilización de modelos transgénicos y “Knock out” que han demostrado ser más estables en los resultados, pero muy costosos^{26,27}. Otra opción es la implementación de modelos de lesión de órgano blanco; en este caso, la formación de placa aterosclerótica, lo cual requiere un mayor tiempo de tratamiento que los modelos clásicos de dieta, y solo es reproducible en algunas especies, de las cuales los modelos en conejo son los más utilizados²⁸. La utilización de modelos de hiperlipidemia inducida por fármacos es una alternativa económica que requiere una mayor atención, su implementación es rápida y con el conocimiento previo del medicamento inductor proveerá un alcance de los resultados predecible, como en el modelo que se utilizó en este estudio.

Los hallazgos de los estudios de citotoxicidad, toxicidad aguda e histopatología de toxicidad subcrónica, son coherentes en demostrar que la toxicidad de la planta es baja. Los hallazgos en los pulmones de los animales se presentaron únicamente en los especímenes obtenidos de animales del experimento B (gavage), sugiriendo accidentes por bronco aspiración.

El hipotiroidismo se asocia a alopecia, en la literatura existen algunos reportes de alopecia asociada a estatinas solas, a la combinación de propiltiouracilo y estatinas y a otras combinaciones farmacológicas^{29,30}.

CONCLUSIONES

El extracto acuoso de *Terminalia catappa*, no produce una toxicidad apreciable y presenta un efecto hipolipemiente en ratas con hiperlipidemia secundaria a hipotiroidismo, siendo este efecto dependiente de la

forma de administración del extracto. Debido a que el modelo conlleva una disminución del número de receptores para colesterol LDL, esta planta es promisoriosa para continuar el proceso de estudio como antilipémico. El efecto sobre los niveles de hipertrigliceridemia no se pudo establecer con este modelo.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado con el patrocinio de la Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología del Banco de La República, proyecto 1506, a quienes expresamos nuestro profundo agradecimiento.

Al personal de la sección de Farmacología de la Universidad del Valle por su colaboración en el desarrollo de esta investigación.

SUMMARY

Hypolipemic effect of the *Terminalia catappa* extract in an animal model. The tradition of the use of medicinal plants as lipid reducing agents is recent, therefore a good reason for ethnobotanical principles research, taking advantage of our country's biodiversity. In the Cauca valley region, an aqueous extract of “*Almendra*” (*Terminalia catappa*) is used as hypolipemic, with a wealth of testimonials about its effectiveness, not being this effect duly proven. Objective: To evaluate toxicity and efficacy as hypolipemic of the aqueous extract of *Terminalia catappa*. Materials and methods: a cytotoxicity assay was performed in an Artemia salina model, and lethal dose 50 in mice (LD₅₀) to determine the extract toxicity. With the data obtained, the antilipemic efficacy was tested, comparing it with lovastatin in a hypercholesterolemia model secondary to hypothyroidism, induced by the administration of propylthiouracil. Two separate experiments were carried out, with different forms of administration, and at the end, histopathological studies were done, to evaluate any changes due to the sub chronic administration of the extracts. Results: the Artemia salina cytotoxicity and toxicity studies in mice demonstrated that the extract has a low toxic potential in both systems. The histopathological findings were not significant. The *Terminalia catappa* extract showed an antilipemic effect in the model used, which was dependent on the extract administration form. The presence of alopecia is reported in the rats that received propylthiouracil and lovastatin, without a conclusion on this observation being possible. MÉDICAS UIS 2006;19(1):19-25

Key words: Hyperlipidemia, lipid-lowering agents, Terminalia catappa, Hypothyroidism, Propylthiouracil, Lovastatin.

BIBLIOGRAFÍA

- Defunciones Por Grupos De Edad Y Sexo, Según lista de causas agrupadas 6/67 Cie 10 de OPS. Total Nacional año 2002. En: http://www.dane.gov.co/inf_est/vitales.htm. Consultado el 5 de octubre de 2005.
- Rodgers A. Quantifying selected major risks to health. In: Murray CJL, Lopez AD, eds. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002:47-92.
- Castelli WP, Anderson K, Wilson PW and Levy D. Lipids and risk coronary heart disease: the Framingham Study. Ann Epidemiol 1992;2:23-8.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials. The Lancet 2005;366:1267-78
- Thompson CJ and Ernst, E. Herbs for serum cholesterol reduction The Journal of Family Practice 2003;52:468-78
- Bernal HY, Correa JE. *Combretaceae Terminalia catappa*. En: Especies vegetales promisorias de los países del Convenio Andrés Bello, Tomo IV. SECAB Ciencia y Tecnología 2001;(15):405-35

7. Masuda T, Yonemori S, Oyama Y, Takeda Y, Tanaka T, Andoh T et al. Evaluation of the antioxidant activity of environmental plants: activity of the leaf extracts from seashore plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1999;47:1749-54.
8. Tan GT, Pezzuto JM, Kinghorn AD, Hughes SH. Evaluation of natural products as inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase. *Journal of Natural Products* 1991;54:143-54.
9. Nagappa AN, Thakurdesai PA, Venkat Rao N, Singh J. Antidiabetic activity of *Terminalia catappa* Linn fruits. *J Ethnopharmacol.* 2003;88:45-50.
10. Lin CC, Hsu YF, Lin TC. Effects of punicalagin and punicalin on carrageenan-induced inflammation in rats. *The American Journal of Chinese Medicine* 1999;27:371-6.
11. Ratnasooriya WD, Dharmasiri MG. Effects of *Terminalia catappa* seeds on sexual behavior and fertility of male rats. *Asian Journal of Andrology* 2000; 2:213-9.
12. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *The Lancet* 2004;363:793-803
13. Irwin S. Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation. Year book medical publisher Inc., Ed. John Nodier and E. Siegler. 1964:15-54
14. Turner RA. Screening methods in pharmacology. Academic Press. New York, United States of America. 1965;38:259-61.
15. Salter AM, Fisher SC, Brindley DN. Interaction of triiodothyronine, insulin, and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture. *Atherosclerosis* 1988;71:77-80.
16. Protocolo N° M11505cc0013. BioSistemas DRS S.A. 2001
17. Steven M, Russell J. Bioactive natural products. Florida: CRC Press 1993; 446-54
18. Salter AM, Hayashi R, Al-Seeni M, Brown N, Bruce J, Sorensen O, et al. Effects of hypothyroidism and high-fat feeding on mRNA concentrations for the low-density-lipoprotein receptor and on acyl-CoA:cholesterol acyltransferase activities in rat liver. *Biochem J* 1991;276:825-32
19. Staels B, Van Tol A, Chan L, Will HM, Verhoeven G, Auwerx J. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology* (Baltimore) 1990;127:1144-52
20. Heimberg M, Olubadewo JO, Wilcox HG. Plasma lipoproteins and regulation of hepatic metabolism of fatty acids in altered thyroid states. *Endocr Rev* 1985;6:590-607
21. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical Endocrinology* 2004;61:232-8
22. Tang X, Gao J, Wang Y, Fan YM, Xua LZ, Xiao-ning Zhao X, et al. Effective protection of *Terminalia catappa* L. leaves from damage induced by carbon tetrachloride in liver mitochondria. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2005; Article en press
23. Gao J, Tang X, Dou H, Fan Y, Zhao X, Xu Q. Hepatoprotective activity of *Terminalia catappa* L. leaves and its two triterpenoids. *Journal Pharmacy and Pharmacology* 2004;56:1449-55
24. Tang X, Gao L, Gao J, Fan YM, Xu LZ, Zhao X, Xu Q. Mechanisms of Hepatoprotection of *Terminalia catappa* L. Extract on D-Galactosamine-Induced Liver Damage. *The American Journal of Chinese Medicine* 2004;32; 509-19
25. Brian R, Krause A, Hans MG, Princen B. Lack of predictability of classical animal models for hypolipidemic activity: a good time for mice? *Atherosclerosis* 1998;140:15-24
26. Linton MF, Farese Jr RV, Chiesa G, Grass DS, Chin P, Hammer RE, et al. Transgenic mice expressing high plasma concentrations of human apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Invest* 1993;92:3029-37
27. Callow MJ, Stoltzfus LJ, Lawn RM, Rubin EM. Expression of human apolipoprotein B and assembly of lipoprotein (a) in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:2130-4
28. Bocan TMA. Animal models of atherosclerosis and interpretation of drug intervention studies. *Curr Pharm Des* 1998;4:39-52
29. Llau ME, Viraben R, Montastruc JL. Drug-induced alopecia: review of the literature. *Therapie* 1995;50:145-50
30. Miwa H, Kondo T. Hair loss induced by dopamine agonist: case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;10:51-2