
Evaluación de la toxicidad aguda y la acción hipolipemiente del aceite de *Plukenetia volúbilis*, Sacha Inchi

EVALUATION OF ACUTE TOXICITY AND HYPOLIPEMIC ACTION OF *Plukenetia volúbilis*, SACHA INCHI

Córdova, M.¹; Cotillo, A.¹; Cózar, J.¹; Cruz, S.¹; Espinoza, D.¹; Félix, L.¹; Fernández, D.¹; Fernández, Y.¹; Rivera, L.¹; Salinas, J.¹; Castañeda Castañeda, Benjamín²; Ibáñez Vásquez, Lucy³.

RESUMEN

Se evaluó el efecto tóxico agudo del aceite de *Plukenetia volúbilis* (Sacha Inchi), determinando la Dosis Letal - 50 (DL50) en 42 ratones de la cepa Nish, distribuidos en siete grupos de seis ratones cada uno, a los cuales se les administró, vía oral, dosis crecientes del aceite. Para evaluar el efecto hipolipemiente utilizamos 55 ratas albinas machos de la raza Holtzman, con un peso entre 194 g y 290 g y dos meses de edad. Se utilizó una dieta con 15% de grasas saturadas para elevar los lípidos séricos durante todo el tiempo del experimento. Utilizamos tres dosis diferentes de aceite de Sacha Inchi, administradas durante 14 días consecutivos, comparando sus efectos con un control positivo (Lovastatina) y un control negativo (SF). Se controló el peso de los animales y los valores de colesterol, HDL y triglicéridos sanguíneos en tres tiempos diferentes. El análisis estadístico se realizó mediante el programa STATA 8.2.

La DL50 fue de 111,65 mg/kg; hubo una reducción significativa de los valores sanguíneos de triglicéridos y LDL, mas no de colesterol y peso de los animales.

PALABRAS CLAVES

Toxicidad aguda, aceite, Sacha Inchi, hipolipemiente.

ABSTRACT

The acute toxic effect of *Plukenetia volúbilis* (Sacha Inchi) oil was evaluated. We calculated the Medial Lethal Dose (DL50) on 42 mice of the Nish strain, distributed in seven groups of six mice each, to whom a different and increasing dose was administered by oral route. To determine

the hypolipidemic effect, we used 55 male albino rats of the Holtzman breed, whose weight fluctuated between 194 and 290 g. The animals were fed with 15% of a saturated fat diet for 14 days to produce hyperlipidemia during the whole period of the experiment. Treatment with Sacha Inchi oil in three different doses during 14 consecutive days was compared to the effects of a positive (lovastatine) and a negative control (physiological serum). The weight, cholesterol, HDL, LDL, VLDL, and triglycerides, were controlled in three different periods of time. Statistics analysis was made using the STATA 8.2 program.

The DL50 was determined at 111,65 mg/Kg and the level of tryclerides and LDL were statistically reduced, but not the cholesterol values or the animals' weight.

KEY WORDS

Acute toxicity, oil, Sacha Inchi, hypolipidemic.

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales han sido empleadas desde la antigüedad por el hombre. Esta práctica es de gran importancia, ya que amplía el arsenal terapéutico y reduce la aparición de efectos secundarios significativos. Sin embargo, es necesario validar los conocimientos de la Medicina Tradicional, determinando la eficacia y la seguridad (inocuidad) de las plantas mediante estudios científicos sistematizados^{2,4,5,12,15}.

El uso alimentario y terapéutico de los aceites vegetales es cada vez más difundido, sobre todo por su alto contenido en ácidos grasos insaturados; sin embargo, no debemos omitir el hecho de que su uso inadecuado puede conducir a la presentación de efectos tóxicos. Los ácidos

1 Alumnos de Tercer Año de Medicina, Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima - Perú.

2 Ph.D., M.D., Instituto de Investigación, Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima - Perú.

3 Ph.D., Instituto de Investigación, Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima - Perú.

grasos poliinsaturados son considerados esenciales, en razón de que no pueden ser sintetizados por el organismo y estos son necesarios para la síntesis de autacoides (hormonas locales) como es el caso de las prostaglandinas que se originan a partir del ácido araquidónico, producto del metabolismo de estos ácidos grasos esenciales^{11,14,16,17}.

La *Plukenetia volúbilis*, "Sacha Inchi"⁷, es una planta oleaginosa, trepadora, ancestral y nativa de nuestra Amazonía, propuesta como cultivo alternativo de la coca; patrimonio genético nacional y producto alternativo de la lucha contra la pobreza¹⁴. Actualmente, el aceite de esta planta tiene un consumo significativo en la población y pese a no ser todavía una especie cultivada existen algunos estudios que muestran sus bondades como cultivo industrial, esto gracias a los estudios preclínicos que se han realizado habiendo comprobado su alto porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados y que, además, logran explicar sus propiedades hipolipemiantes.

Uno de los pocos trabajos al respecto fue realizado por José Antonio Vega Barandiarán, quien utilizó conejos de la raza Nueva Zelanda y encontró que el aceite disminuía los niveles de colesterol sanguíneo pero no los de triglicéridos¹⁴.

La alteración del metabolismo de los lípidos evoluciona con aumento de los niveles séricos de colesterol y/o triglicéridos, constituyendo las hiperlipoproteinemias de alta incidencia en las poblaciones occidentales (10%). Existe una correlación directa entre la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL-C, y la aparición de la aterosclerosis y la incidencia de accidentes vasculares (cardiopatías, cerebrovasculares y vasculares periféricas). En el desarrollo de la hiperlipoproteinemia intervienen tanto factores ambientales (dieta, estilo de vida, etc.) como genéticos; por lo tanto, es importante la prevención y una continua evaluación de los niveles de colesterol y triglicéridos sanguíneos sobre todo en poblaciones de riesgo^{1,6,8,9,10,11}.

Los ácidos grasos Omega 3 y Omega 6 son grasas poliinsaturadas que aparecen como aceites y se encuentran en altas concentraciones en pescados y, en menor proporción, en semillas y aceites vegetales como: lino, soya, zapallo y nueces; su consumo reduce los niveles séricos de colesterol, el daño isquémico consecutivo al ataque cardiaco y accidentes cerebrovasculares, al disminuir la viscosidad de la sangre y la presión arterial^{6,9,16,17}.

Por lo expuesto, es de suma importancia el consumo de alimentos que contengan estos principios^{3,6,7,10,14}. El Sacha Inchi, por su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, puede ser una buena alternativa para el tratamiento de las hiperlipoproteinemias y la prevención de enfermedades cardiovasculares.

En el presente estudio pretendemos evaluar la inocuidad del uso del aceite de Sacha Inchi, determinando la Dosis tóxica - 50 y el posible efecto hipolipemiente. Planteamos como hipótesis que el aceite de Sacha Inchi tiene un bajo potencial toxicológico y es efectivo para disminuir los valores lipídicos sanguíneos incrementados en animales de laboratorio.

MATERIAL Y MÉTODO

En la primera parte del trabajo evaluamos la toxicidad aguda del aceite de Sacha Inchi, determinando la Dosis Letal Media (DL50) en ratones; en la segunda parte, evaluamos el efecto sobre la hiperlipemia inducida en ratas, comparándolo con un hipolipemiente de uso clínico: lovastatina.

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA

Se realizó un estudio de tipo Analítico experimental, preclínico, empleando 42 ratones albinos de la cepa Nish procedentes del bioterio del Instituto Nacional de Salud, con un peso corporal entre 18 g y 20 g, y un rango de edad entre 30 y 50 días, los cuales fueron mantenidos en un cuarto a temperatura ambiente, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 - 12 horas. La alimentación consistió en una dieta balanceada durante los siete días de observación con un producto para ratones de bioterio, procedente del Programa de Investigación y Proyección Social en alimentos de la Universidad Nacional Agraria La Molina.

Se formaron siete grupos de seis ratones cada uno, identificados individualmente para efecto de la dosificación. El aceite de Sacha Inchi purificado, proporcionado por laboratorios Peruvian Heritage S.A.C., fue administrado por vía oral, mediante cánula orogástrica directamente del frasco, con un periodo de ayuno previo de 24 horas. Se ensayaron siete niveles de dosis, desde una mínima hasta una máxima, con el propósito de determinar la dosis letal media (DL50).

Los animales fueron observados constantemente durante las primeras 24 horas y diariamente durante siete días, registrando cualquier cambio de comportamiento observable. El peso corporal se controló al primer, tercer y séptimo día del experimento. Al finalizar este período se procedió al sacrificio de los animales¹³. El valor de la DL50 se determinó mediante el método estadístico de los probits (Probit Analysis Program).

EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DEL ACEITE

Se realizó un estudio de tipo Analítico experimental con dos grupos control: positivo y negativo, y evaluación del efecto del aceite a tres diferentes dosis, siendo nuestra

población 55 ratas albinas de la raza Holtzman, machos, procedentes del Instituto Nacional de Salud, con pesos entre 194 - 290 gramos y edad aproximada de dos meses (50 a 70 días).

Durante el periodo experimental, los animales permanecieron en jaulas individuales y mantenidos en una habitación a temperatura ambiente con un control automático luz/oscuridad 12-12 horas y constante recirculación de aire. Las jaulas estuvieron ubicadas en el bioterio de la Facultad de Medicina de la USMP. Antes de comenzar con el experimento y previo ayuno de 24 horas, se tomaron las muestras basales del perfil lipídico.

Durante toda la investigación se les suministró alimento especial con un contenido de grasa saturada de 15% (harina), fabricado por el Programa de Investigación y Proyección Social en Alimentos de la Universidad Nacional Agraria, con la finalidad de elevar los niveles de colesterol y triglicéridos. Las ratas fueron alimentadas con 30 g al día, el aporte de agua fue a libre demanda. La alimentación con este producto fue durante todo el tiempo de investigación.

Luego de un periodo de 15 días se realizó la segunda toma de muestra para la determinación del perfil lipídico. Al día siguiente, se distribuyeron las 55 ratas, en cinco grupos de 11 animales cada uno para iniciar con la administración de las sustancias a sus respectivas dosis: agua (placebo), lovastatina diluida (sol. 5 mg/ml) dosis de 20 mg/Kg y aceite purificado de Sacha Inchi en tres dosis de 0.5, 1 y 2 ml/Kg. La distribución de los grupos y las sustancias fue la siguiente: Grupo 1: Control Negativo (agua); Grupo 2: Control Positivo (lovastatina); Grupo 3: Sacha Inchi (0.5 ml/Kg); Grupo 4: Sacha Inchi (1 ml/Kg) y Grupo 5: Sacha Inchi (2 ml/Kg).

Las sustancias se administraron a diario (excepto domingos), vía oral, mediante cánula orogástrica y estuvo a cargo del personal del bioterio, teniendo en cuenta las dosis individuales de cada rata.

Después de 14 días de administración, se realizó la tercera y última toma de muestras y determinación del perfil lipídico. Las muestras de sangre fueron extraídas de un ojo de las ratas, previamente adormecidas con éter. La extracción fue manual usando capilares (con heparina) y tubos Eftendort.

Para el análisis de las muestras se utilizaron los reactivos colestat enzimático, triglicéridos AA líquido y HDL-colesterol FT de los laboratorios Wiener. Los resultados fueron presentados en tablas y figuras para facilitar su comprensión. Se verificó la significancia estadística mediante el análisis de varianza usando el programa STATA 8.2 (*Statistics/Data Analysis*).

RESULTADOS

Evaluación de la Toxicidad Aguda

Los datos de mortalidad para la determinación de la dosis letal media (DL50) se observan en la Tabla N° 03, en esta se aprecia que no hubo mortalidad de ratones expuestos a las concentraciones de 4, 8, 16, 32 y 64 ml/Kg. Por otra parte, las dosis en las cuales se determinó la existencia de mortalidad fueron 96 y 128 ml/Kg.

FIGURA N° 01

Plukenetia volúbilis "Sacha Inchi"



TABLA N° 01

Mortalidad y supervivencia con Sacha Inchi en ratones

GRUPOS	Número Animales	Dosis (ml/Kg)	N° Muertes	N° Vivos
N° 1	6	4	0	6 / 6
N° 2	6	8	0	6 / 6
N° 3	6	16	0	6 / 6
N° 4	6	32	0	6 / 6
N° 5	6	64	0	6 / 6
N° 6	6	96	2	4 / 6
N° 7	6	128	4	2 / 6

Los fenómenos observados a las dosis administradas fueron: respiración acelerada, piloerección, incontinencia urinaria, y diarrea; dichos síntomas aparecieron a los 30 minutos de la administración pero las muertes se produjeron a partir del cuarto día posterior a la administración del aceite. Es importante recalcar que la disminución del peso de los ratones fue una constante con las diferentes dosis, coincidentes con la diarrea descrita en la observación (Tabla N° 02). La dosis letal media para el aceite de Sacha Inchi, obtenida mediante el método estadístico del *Probit Analysis Program*, fue de 111,6498 ml/Kg (Figura N° 02).

FIGURA N° 02

Determinación de la DL50 de Aceite de Sacha Inchi

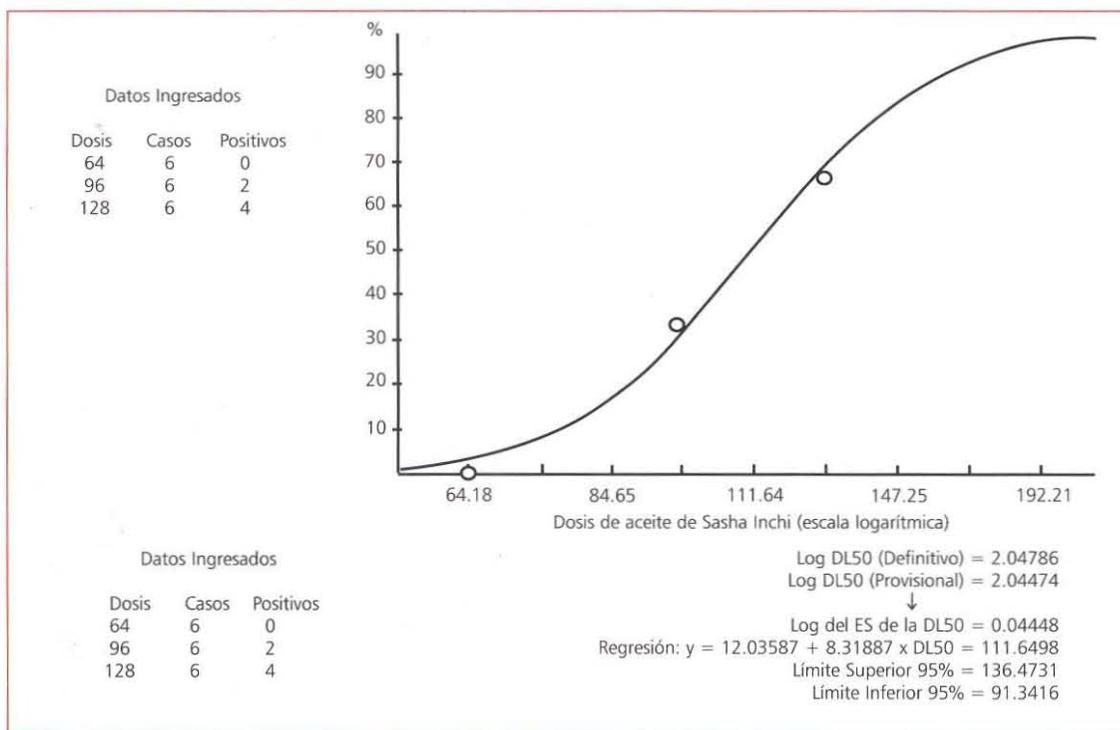


TABLA N° 02

Variación del peso según dosis de Sacha Inchi en ratones

Dosis ml/Kg	PESO			
	Inicial	Tercer día	7º Día	DIF.1º-7º
4	27,88	29,25	31,37	+ 12,5
8	20,85	24,42	26,93	+ 29,16
16	23,07	24,67	28	+ 21,37
32	21,37	24,83	19,7	- 8
64	25,67	21,9	20,68	- 20
96	24,83	18,93	16,88*	- 32
128	25,33	17,77	**	- 30***

* Sólo cuatro animales
 ** Sólo dos animales
 *** Entre uno y tres días

EVALUACIÓN DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE

El suministro de una dieta hipergrasa durante 14 días produjo un incremento notable en el peso de los animales; en promedio, aumentó 79 g, equivalente al 36% del peso inicial (Tabla N° 03 y Figura N° 03).

TABLA N° 03

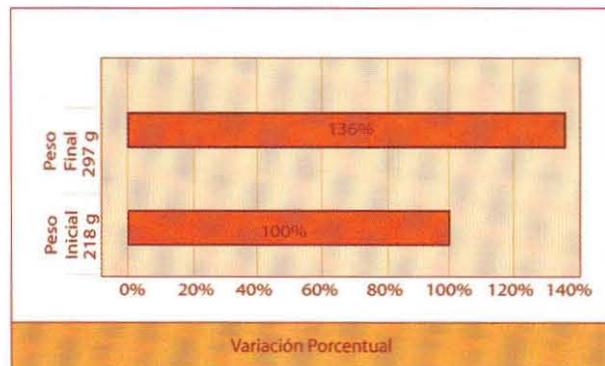
Variación del peso después de 14 días de dieta hipergrasa

Número de Animales	PESO (g)		Variación Porcentual
	Inicial	Final	
55	218	297	+ 36 %*

* $p < 0,05$ (significativo)

FIGURA N° 03

Variación del peso después de 14 días de dieta hipergrasa en ratas



La variación del perfil lipídico después de 15 días de una dieta hipergrasa nos indica: aumento de colesterol en 5,6%, aumento de triglicéridos en 45%, de VLDL y LDL en 45 y 21%, respectivamente, y disminución de HDL en 25% (Tabla N° 04 y Figura N° 04).

TABLA N° 04

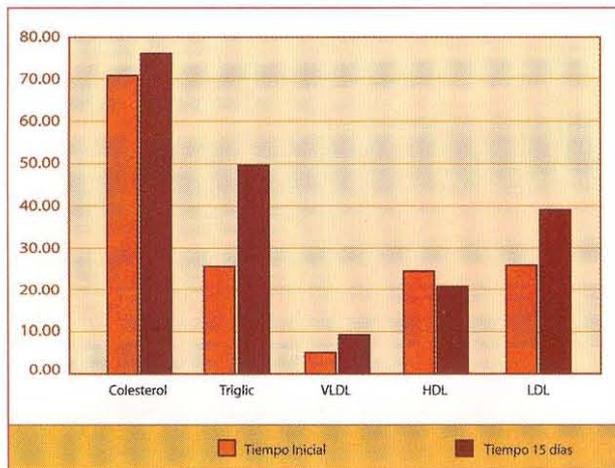
Variación de perfil lipídico después de 14 días de dieta hipergrasa en ratas

Número de Animales	PESO (g)		Variación Porcentual
	Inicial	15 Días	
Colesterol	74,3	78,5	+ 5,6
Triglicéridos	35,4	51,4	+ 45*
VLDL-C	7,11	0,3	+ 45*
HDL-C	33,1	25	- 25
LDL-C	34	41,1	+ 21

* p < 0,05 (significativo)

FIGURA N° 04

Variación del perfil lipídico después de 14 días con dieta hipergrasa



A los 16 días de iniciado el experimento, con los niveles lipídicos antes mencionados, se inició el tratamiento con aceite de Sacha Inchi y lovastatina por un período de 14 días.

El peso de los animales del grupo control se incrementó en un promedio del 7%; en cambio, en los animales tratados, disminuyó: Tabla N° 05 y Figura N° 05.

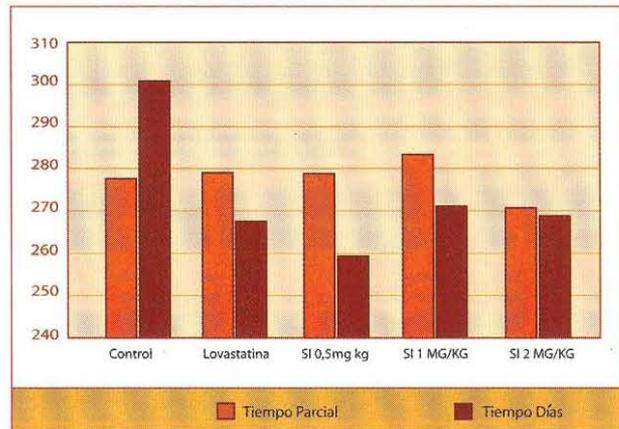
TABLA N° 05

Variación de peso por grupos y tratamiento en ratas

Grupo y Dosis	PERÍODO		Variación Porcentual
	Inicial	Final	
Control	282	302	+ 7
Lovastatina	285	268	- 6
SI 0,5 mg/Kg	285	261	- 8,4
SI 1 mg/Kg	290	275	- 5,2
SI 2 mg/Kg	280	272	- 3

FIGURA N° 05

Variación del peso durante el tratamiento hipolipemiante en ratas



Los niveles de triglicéridos séricos disminuyeron después de 15 días de tratamiento con lovastatina (20 mg) y Sacha Inchi a la dosis de 1 mg/Kg de peso, siendo mayor el descenso con Sacha Inchi (SI), Variación de peso por grupos y tratamiento en ratas que con lovastatina; sin embargo, el Sacha Inchi, a las dosis de 0,5 y 2 mg/Kg de peso elevaron ligeramente los niveles de triglicéridos (Tabla N° 07 y Figura N° 06).

TABLA N° 06

Variación del peso lipido después de tratamiento por grupos en ratas

Grupo	PERFIL LIPÍDICO									
	Colesterol		Triglicéridos		LDL-C		VLDL-C		HDL-C	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Control	81	84	51,18	54,63	21,72	29,27	10,24	10,93	49	50
Lovastatina	81,82	93,27	53,91	41,32	20,45	36,10	10,78	8,26	50,53	47,72
SI 0,5 ml	79,27	85,36	45,27	51,09	22	38,73	9,11	10,22	48,093	9,09
SI 1 ml	76,73	84,45	68,36	40,73	24,27	29	13,67	8,14	38,90	39,18
SI 2 ml	73,81	71,91	38,09	44,88	28,27	24,54	7,62	12,05	37,91	35,27

FIGURA N° 06

Variación de los niveles séricos de triglicéridos después de 15 días de tratamiento hipolipemiente

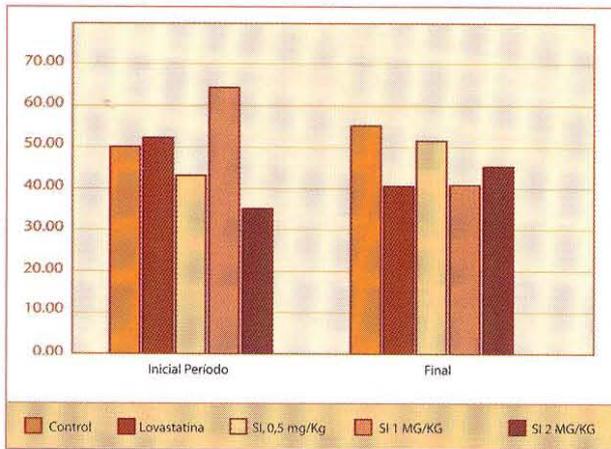


TABLA N° 07

Variación de triglicéridos después de tratamiento por grupos en ratas

Grupo y Dosis	PERÍODO		Variación Porcentual
	Inicial	Final	
Control	51,18	54,63	+ 1
Lovastatina	53,90	41,32	- 23
SI 0,5 mg/Kg	45,27	51,09	+13
SI 1 mg/Kg	68,36	40,72	- 40,5*
SI 2 mg/Kg	38,09	44,88	+12

p = 0,02 (significativo)

El LDL-C sérico descendió a la dosis de 0,5 y 2 ml/Kg en un 19% y 7%, respectivamente, siendo superior el efecto de la lovastatina (6%): Tabla N° 08 y Figura N° 07.

FIGURA N° 07

Variación del nivel sérico de LDL después de 14 días de tratamiento hipolipemiente en ratas

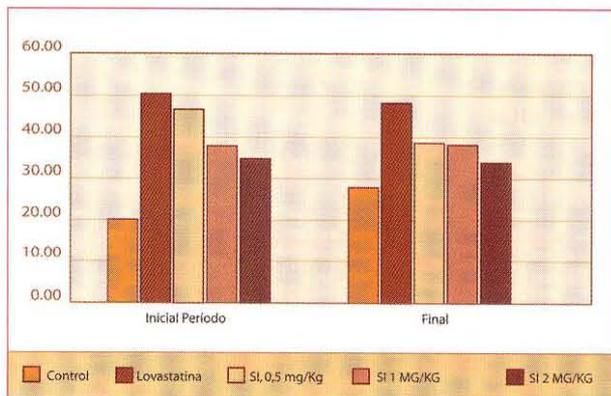


TABLA N° 08

Variación de LDL después de 14 días de tratamiento hipolipemiente en ratas

Grupo y Dosis	PERÍODO		Variación Porcentual
	Inicial	Final	
Control	21,72	29,27	+ 1,3
Lovastatina	50,53	47,72	- 6
SI 0,5 mg/Kg	48,09	39,09	- 19
SI 1 mg/Kg	38,90	39,18	+ 0,3
SI 2 mg/Kg	37,90	35,27	- 7

El colesterol total se incrementó por encima del grupo control después de 14 días de tratamiento, tanto con Lovastatina como con Sacha Inchi, a las dosis de 0,5 y 1 mg/kg de peso. Observándose un ligero descenso con Sacha Inchi a la dosis de 2 mg/kg de peso (Tabla N° 09 y Figura N° 08).

FIGURA N° 08

Variación del colesterol total después de 14 días de tratamiento hipolipemiente en ratas

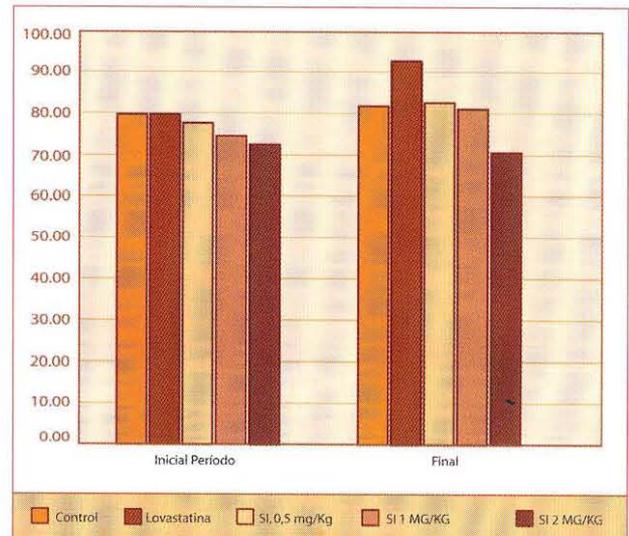


TABLA N° 09

Variación de colesterol después de 14 días de tratamiento hipolipemiente en ratas

Grupo y Dosis	PERÍODO		Variación Porcentual
	Inicial	Final	
Control	81	84	+ 3,7
Lovastatina	81,81	93,27	+ 14
SI 0,5 mg/Kg	79,27	85,36	+ 7,6
SI 1 mg/Kg	76,72	84,45	+ 10
SI 2 mg/Kg	73,81	71,91	- 3

El análisis estadístico mostró aumento significativo del peso de las ratas con la dieta hipergrasa. Igualmente, el Sacha Inchi a la dosis de 1 mg/Kg de peso, redujo significativamente los triglicéridos séricos.

DISCUSIÓN

Al determinar la Dosis Letal - 50 (DL50) del aceite de Sacha Inchi observamos que ésta corresponde a 111,64 mg/Kg de peso, lo que significa que es, prácticamente, inocuo. Es de remarcar el hecho de que la mortalidad (por encima de 64 ml/Kg) es dosis dependiente y guarda relación con la baja de peso y la presencia de diarreas en los animales de experimentación, efecto semejante al aceite de ricino que nos indicaría de un efecto laxante en dosis mayores, cuyo mecanismo de acción sería por contacto con la mucosa intestinal.

Como podemos apreciar en la Tabla N° 04 y Figura N° 04, la dieta hipergrasa administrada a los animales de investigación durante 14 días produjo una dislipoproteinemia caracterizada por una elevación discreta de colesterol, aumento significativo de triglicéridos, VLDL-C, LDL-C y disminución de HDL-C; es decir, aumento de los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares^{1,10,11,14,16}. Igualmente, observamos un incremento significativo del peso total de los animales (+36 %).

El tratamiento durante 14 días con lovastatina, un hipolipemiente de uso clínico aceptado y Sacha Inchi, en tres diferentes dosis, produjeron algunos cambios que merecen ser discutidos. En primer lugar, como podemos apreciar en la Tabla N° 05, el peso de las ratas disminuyó en todos los grupos tratados a diferencia del grupo control negativo (SF) que sufrió un incremento; sin embargo, la disminución del peso no fue marcada, pues no superó el 7%. En general con el tratamiento con lovastatina y Sacha Inchi apreciamos un ligero incremento del colesterol sérico total y disminución significativa de triglicéridos y LDL-C. El efecto hipolipemiente de Sacha Inchi a las dosis de 0,5 ml y 1 ml/Kg fue superior al de la lovastatina. Nos llama la atención que los niveles de colesterol se hayan incrementado, incluso superando al control negativo, tanto durante el tratamiento con lovastatina como con Sacha Inchi a las dosis de 0,5 y 1 ml/Kg de peso; es un hecho para el que no tenemos explicación y requerirá de nuevos estudios.

Finalmente, nuestros resultados discrepan de los obtenidos por Barandiarán¹⁴, quien observó disminución de los niveles de colesterol pero no de triglicéridos, aunque debemos referir que nuestros estudios fueron hechos en ratas, en tanto que los de Vega Barandiarán, en conejos.

CONCLUSIONES

Del estudio realizado sobre la evaluación de la acción tóxica y la acción hipolipemiente del Sacha Inchi podemos colegir las siguientes conclusiones:

- 1 El aceite de Sacha Inchi es prácticamente inocuo en ratones, administrado vía oral; la DL50, es de 111,65 ml/Kg de peso.
- 2 El aceite de Sacha Inchi, administrado por vía oral, ejerce efecto laxante, dependiendo de la dosis.
- 3 La dieta hipergrasa utilizada incrementó los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, VLDL-C, LDL-C y redujo los niveles séricos de HDL-C.
- 4 El aceite de Sacha Inchi redujo los niveles sérico de triglicéridos, LDL-C, pero no los de colesterol.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Ana María Muñoz y al personal técnico del Centro de Bioquímica y Nutrición de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.

Al Lic. Jorge Medina Gutiérrez, por los análisis estadísticos.

Ph.D. Lucy Ibáñez Vásquez
Facultad de Medicina Humana
Universidad de San Martín de Porres

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Alberto, A. *Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States*. BMJ. Jul 1996; 313: 84-90.
- 2 Brack Egg, Antonio. *Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú*. Cuzco: Centro de Estudios Regionales Andinos "Bartolomé de Las Casas" 1999.
- 3 Brenner, K. *Omega 3 acid suppression of triglyceride synthesis and secretion by isolated rabbit hepatocytes*. Clinical Research. 33: 567A.
- 4 Castañeda Castañeda, B.; Manrique Mejía, R.; Ibáñez Vásquez, L. *Efecto hipoglicémico y sobre la lipidemia de Notholaena nivea, Cuti cuti*. Horizonte Médico, Junio 2004; Volumen 4, N° 1: 9-22.
- 5 Day Roberto, A. *Cómo escribir y publicar trabajos científicos*. 2ª ed. Washington: OPS 1995; 217.

- 6 Eritsland, J. *Safety considerations of polyunsaturated fatty acids*. Am. J Clinical Nutrition, Jan 2000; 71: 197-201.
- 7 Instituto Peruano de Plantas Medicinales (IPPM). *Ficha técnica: Sacha Inchi*. URL: www.ippn.org.pe
- 8 Lichtenstein, A. H. *Relationship of dietary fat to glucose metabolism*. *Atherosclerosis*. June 2000, Volume 150, Issue 2: 227-243.
- 9 Robert, J. *Physiological compartmental analysis of alfa - linolenic acid metabolism in adult humans*. J. Lipid Res. Aug 2001; 42: 1257-1265.
- 10 Ronald, M. *AHA dietary Guidelines: Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association*. Circulation, Oct. 2000; 102: 2284-2299.
- 11 T. A. Dolecek. *Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial*. Proc Soc Exp Biol Med. 1992; 200: 177-182.
- 12 Tillán Capó, J., Cabrera González, Y. *Toxicidad Aguda Oral de Extractos Hidroalcohólicos de Plantas Medicinales*. Revista Cubana de Plantas Medicinales, 1999; 1(4): 26.
- 13 UPEAL - Programa Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio <http://cinvestav.mx/upeal/>
- 14 Vega Barandiarán, José Antonio. *Efecto hipolipemiente de Plukenetia volúbilis (Sacha Inchi) en modelo animal*. Tesis para obtener el título de Médico Cirujano, USMP Lima - Perú 2005.
- 15 Vega Montalvo, R.; Lagarto Parra, A. *Evaluación del efecto antiinflamatorio del extracto de Piper Auritum H.B.K. y toxicidad aguda oral*. Revista Cubana de Plantas Medicinales, 1999; 1(4): 11-4.
- 16 Velásquez. *Farmacología Básica y Clínica*. Editorial Médica Panamericana, 17ª Edición, 2005; 457-476.
- 17 Yongsoon, P. *Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance*. J. Lipid Res., Mar 2003; 44: 455-463.