

ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA Y ANTIOXIDANTE DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO ATOMIZADO DE MAÍZ MORADO (*Zea mays* L) EN RATAS

Jorge Arroyo^{1,a}, Ernesto Raez^{1,b}, Miguel Rodríguez^{2,c}, Víctor Chumpitaz^{2,c},
Jonny Burga^{2,c}, Walter De la Cruz^{3,d}, José Valencia^{3,d}

RESUMEN

Objetivos. Determinar la actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L. (maíz morado) en ratas con hipertensión arterial inducida. **Materiales y métodos.** Se utilizó cinco grupos de seis ratas Holtzmann cada uno, uno sin hipertensión (control negativo) y cuatro con hipertensión inducida por L-NAME: control positivo y tres grupos para las dosis de 250, 500 y 1000 mg/kg, respectivamente. El tratamiento se realizó por vía oral una vez por día durante 25 días. Las mediciones de la presión arterial media (PAM), presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) se realizaron en forma interdiaria, se consideró los días 18 y 25 de iniciado el tratamiento para el estudio. Se midió los niveles de malondialdehído (mmol/L) para determinar la actividad antioxidante en suero. **Resultados.** Al día 18 se observaron los mayores niveles de presión arterial en el grupo control y experimentales. La reducción de la presión arterial fue dosis dependiente, observándose un mayor efecto con 1000 mg/kg, obteniéndose en promedio una disminución de 20,1% de la PAM ($p<0,01$), 20,7% de la PAS ($p<0,01$) y 15,7% de la PAD ($p<0,01$) en relación con el grupo control positivo en el día 25. Se encontró una reducción de 53,3% en los niveles de malondialdehído sólo en la dosis de 500 mg/kg. **Conclusiones.** En las condiciones experimentales, se demostró la actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L.

Palabras clave: Etnofarmacología; Plantas medicinales; Agentes antihipertensivos; Antioxidantes; Alimentos funcionales (fuente: DeCS BIREME).

ANTIHIPERTENSIVE AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ATOMIZED ANDEAN PURPLE CORN (*Zea mayz* L) HYDROALCOHOLIC EXTRACT IN RATS

Resumen

Objectives. To determine the antihypertensive and antioxidant activity of the atomized hydroalcoholic extract of *Zea mays* L. (Andean purple corn) in rats with induced hypertension. **Material and methods.** We used five groups of six Holtzmann rats each, one without hypertension (negative control) and four with hypertension induced by L-NAME: positive control and three groups for the doses of 250, 500 and 1000 mg/kg, respectively. The treatment was carried out orally once a day for 25 days. The measurements of mean arterial pressure (MAP), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were conducted leaving a day, it was considered on 18 and 25 started treatments for the study. We measured the levels of malondialdehyde (mmol/L) for determining the antioxidant activity in serum. **Results.** By day 18 were observed increased levels of blood pressure in both groups. The reduction in blood pressure was dose-dependent, having a greater effect with 1000 mg/kg, resulting in an average decrease of 20.1% of the PAM ($p<0.01$), 20.7% of the SBP ($p<0.01$) and 15.7% of DBP ($p<0.01$) under the positive control group on day 25. There was a 53.3% reduction in the levels of malondialdehyde only in doses of 500 mg/kg. **Conclusions.** In the experimental conditions, were demonstrated the antihypertensive and antioxidant activity of the atomized hydroalcoholic extract of *Zea mays* L.

Key words: Ethnopharmacology; Medicinal plants; Antihypertensive agents; Antioxidants; Functional foods (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales problemas de salud pública debido a su alta prevalencia y asociación con un incrementado riesgo de morbimortalidad por causas cardiovasculares, se estima que en el año 2000 habían 972 millones de hipertensos en el mundo ⁽¹⁾. En el Perú, las ciudades de la costa presentan mayores prevalencias (27,3%), que las de la sierra (18,8%) y selva (22,1%) en población adulta ⁽²⁾.

El *Zea mays* L variedad morado (maíz morado) es una planta oriunda de América, que constituyó uno de los principales alimentos de las numerosas tribus indígenas en la época precolombina, presentando diversas propiedades medicinales, destacando entre ellas, la disminución de la presión arterial ⁽³⁾. Según Fernández ⁽⁴⁾ los componentes químicos presentes en el maíz morado son esencias, ácido salicílico, grasas, resinas, saponinas, sales de potasio y sodio, azufre y fósforo.

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Químico farmacéutico; ^b Médico patólogo; ^c Odontólogo; ^d Médico.

Estudio financiado por el Consejo Superior de Investigaciones de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, código: 050103085. Ha sido presentado en la IV Jornada Científicas Sanfernandinas y VII Jornadas de Investigación en Salud, el resumen fue publicado en An Fac Med (Lima). 2005; 66(Supl 1): S19-20.

Muchos estudios epidemiológicos apoyan la relación entre el consumo en la dieta de productos alimenticios ricos en flavonoides, compuestos fenólicos que se presentan naturalmente, y una baja incidencia de enfermedad cardíaca coronaria, aterosclerosis y ciertas formas de cáncer (5-7). Adicionalmente Shetty (8) ha reportado que los productos alimenticios ricos en compuestos fenólicos poseen propiedades farmacológicas hipotensoras y antioxidantes.

Por otro lado, el maíz morado es rico en antocianinas, sustancia que le da su coloración característica y que ha sido relacionada con efectos antioxidantes, hipolipemiantes e hipotensores (9-11).

Por ello, los objetivos del estudio son determinar la eficacia antihipertensiva y su influencia sobre el nivel de lipoperoxidación, al administrar por vía oral durante 25 días el extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L, en ratas con hipertensión arterial inducida por L-NAME.

MATERIALES Y MÉTODOS

PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE *Zea mays* L

Se separaron los granos de la coronta. La coronta se llevó a sequedad a temperatura menor de 40 °C; se la pulverizó en molino, luego fue sometida a maceración en una solución hidroalcohólica y, después de ocho días, se filtró y el producto obtenido se sometió a una operación de atomización, resultando un polvo fino denominado extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L, el que se mezcló con maltodextrina para su mejor estabilidad, este proceso ha sido desarrollado por Laboratorios Fitofarma EIRL (9).

MÉTODO Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO FITOQUÍMICO PRELIMINAR

La detección de metabolitos secundarios se realizó mediante pruebas químicas de caracterización (reacción de Dragendorf, reacción de Shinoda, prueba de la espuma, reacción del tricloruro férrico, reacción de la gelatina, reacción de Lieberman-Burchard, reacción de la Ninhidrina y reacción de Molish), según Lock (12).

MODELO EXPERIMENTAL

Se utilizaron ratas albinas machos cepa Holtzman con peso promedio de 180 ± 20 g procedentes del Instituto Nacional de Salud (Lima, Perú) y se mantuvieron en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con condicionamiento previo de 48 horas, con agua y alimento *ad libitum*, ciclo luz-día de 12 horas y temperatura de 22 a 26 °C.

Se usó el modelo de hipertensión por L-NAME teniendo en cuenta lo realizado por Sánchez-Mendoza *et al.* (13), que es usado ampliamente para estudiar la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha descrito que la administración de L-NAME produce un aumento de 20 a 40% de la tensión arterial sistólica y diastólica en ratas. Además, el L-NAME produce fibrosis cardíaca y nefropatía, características de daño de órgano blanco similares a la hipertensión humana. La hipertensión por L-NAME se debe sobre todo a la vasoconstricción pues disminuye la síntesis de óxido nítrico y al aumento en la síntesis de renina (14).

Se dispuso de un grupo control sin exposición (control negativo), un grupo control expuesto a inducción de elevación de la presión arterial por L-NAME (control positivo) y tres grupos con hipertensión inducida por L-NAME que recibieron tratamiento con el extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L, administrado por vía oral en tres niveles de dosis: 250, 500 y 1000 mg/kg respectivamente.

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA

Se utilizó un equipo de medición de presión arterial incruenta marca LE 5002® Panlab, que contiene un microprocesador o sensor para captar indirectamente valores de presión arterial en la cola de rata, registrando valores de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM) expresados en mmHg y frecuencia cardíaca (FC) (15).

Se mantuvo un ambiente libre de ruidos para reducir el estrés en los animales, los que fueron tratados y colocados en el cepo sin traumas. Las mediciones de la presión arterial se realizaron en forma interdiaria por las mañanas en el mismo horario, se efectuaron previa vasodilatación de las venas de la cola del animal, obtenida al mantener la temperatura del ambiente en 35 °C durante 30 minutos, el valor considerado fue el promedio de cinco lecturas consecutivas.

Para la evaluación del efecto antihipertensivo se utilizaron los valores de los días 18 y 25 de iniciado el tratamiento. Se consideraron estos días de evaluación como representativos de la medición de la presión arterial debido a que el día 18 fue cuando se logró el valor más alto de presión arterial durante todo el tiempo de realización del estudio (los valores de presión arterial empezaron a elevarse desde el día 15) y el día 25 debido a que fue el último día en que los animales recibieron el tratamiento con el extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L.

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

La actividad antioxidante fue determinada en suero al último día del experimento siguiendo la técnica de Buege *et al.* (16), se tuvo en cuenta la prueba de lipoperoxidación, que implica la conversión oxidativa de ácidos grasos insaturados, como hidroperóxidos lipídicos o lipoperóxidos, los que fueron medidos mediante la producción de malondialdehído que al reaccionar con el ácido tiobarbitúrico formaron un complejo coloreado que fue leído a 535 nm, siendo expresados en número de moles de malondialdehído X 10⁻⁶.

ANÁLISIS DE DATOS

Los datos de presión arterial y lipoperoxidación fueron sometidos a un análisis de varianza, seguidos de una prueba de Tukey, para buscar diferencias significativas entre los grupos. Se consideró que existen diferencias significativas cuando se obtuvo un valor de p < 0,05. Los resultados de los experimentos son presentados como valores de media ± el error estándar.

RESULTADOS

Los hallazgos del estudio fitoquímico preliminar muestran una gran cantidad de compuestos fenólicos, flavonoides y glicósidos caracterizados mediante las pruebas de tricloruro férrico, de Shinoda y de Molish respectivamente, en el extracto hidroalcohólico atomizado del maíz morado (Tabla 1).

Tabla 1. Estudio fitoquímico preliminar del extracto hidroalcohólico atomizado Del maíz morado (*Zea mays* L).

Prueba de caracterización	Metabolito secundario	Resultado
Reacción de Shinoda	Flavonoides	+++
Reacción de Molish	Glicósidos	+++
Reacción del tricloruro férrico	Compuestos fenólicos	+++
Reacción de la Gelatina	Taninos	+
Prueba de la Espuma	Saponinas	-
Reacción de Lieberman-Burchard	Esteroides o terpenoides	-
Reacción de la Ninhidrina	Aminoácidos libres	-
Reacción de Dragendorf	Alcaloides	-

ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA

A partir del día 15 del experimento se empezaron a elevar los niveles de presión arterial, en el día 18 se encontraron los mayores valores tanto en PAM, PAS y PAD en las ratas que recibieron L-NAME en relación con el grupo blanco ($p < 0,01$).

La reducción de la PA en las ratas que recibieron el extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. fue dosis dependiente, observándose un mayor efecto con la dosis de 1000 mg/kg, obteniéndose en promedio 20,1% de reducción de la PAM ($p < 0,01$), 20,7% de reducción de la PAS ($p < 0,01$) y 15,7% de reducción de la PAD ($p < 0,01$) en relación con el grupo que no recibió maíz morado en el último día del experimento (Figura 1).

EFFECTO ANTIOXIDANTE

Se registró una notable disminución de los niveles de radicales libres en las ratas que fueron sometidas a inducción de hipertensión por L-NAME y que recibieron el extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. con la dosis de 500 mg/kg (53,3%), como se puede observar en la figura 2; sin embargo no se observaron diferencias entre las otras dosis y el grupo control.

DISCUSIÓN

La presión arterial es un parámetro que presenta una regulación multifactorial. En este sentido se ha demostrado la participación de factores autocrinos entre los que se incluyen al óxido nítrico, el cual regula el establecimiento de procesos hipertensivos en modelos animales. Al inhibirse la producción de óxido nítrico por administración de L-NAME se hizo evidente su papel hipertensor a partir del día 15, resultados concordantes con los de Ramírez et al que encontraron una mayor elevación de la PA entre los 14 y 21 días del experimento ⁽¹⁴⁾.

Se demostró que la administración oral del extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. (maíz morado) a ratas hipertensas por L-NAME durante redujo los valores de PA y fue dosis dependiente. La actividad antihipertensiva del extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. posiblemente podría estar relacionada con los flavonoides presentes (Tabla 1), dado que ha sido demostrado en estudios previos pero con extractos de otras plantas ^(17,18).

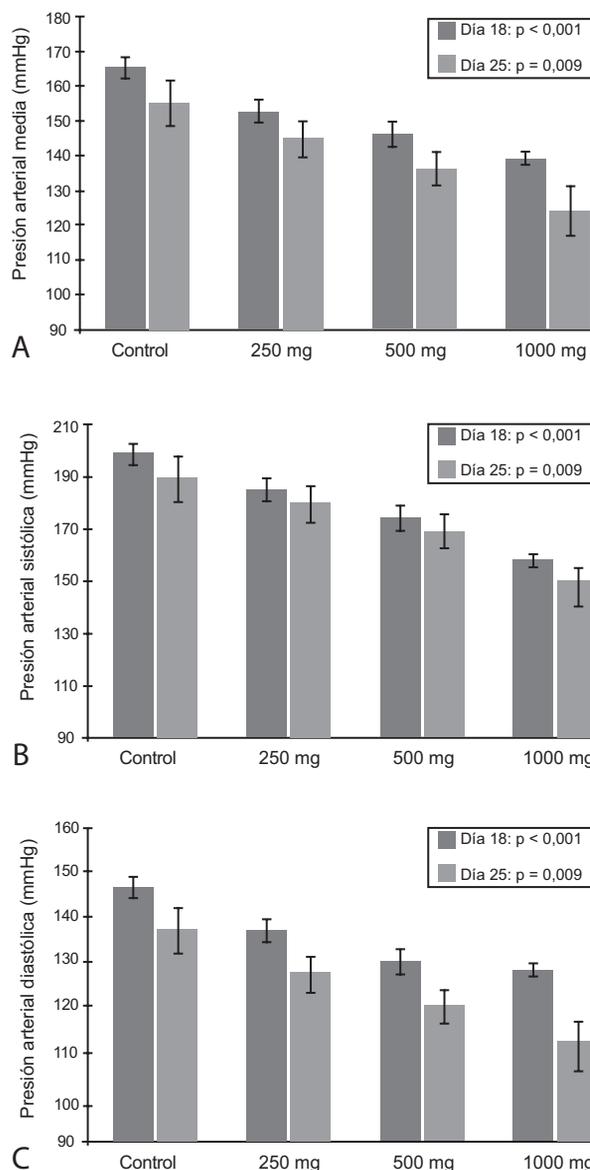


Figura 1. Niveles de presión arterial media (A), sistólica (B) y diastólica (C) en ratas con hipertensión inducida por L-NAME y tratadas con *Zea mays* L. Las barras de error representan el error estándar. El valor de p mostrado corresponde a ANOVA para cada día de evaluación.

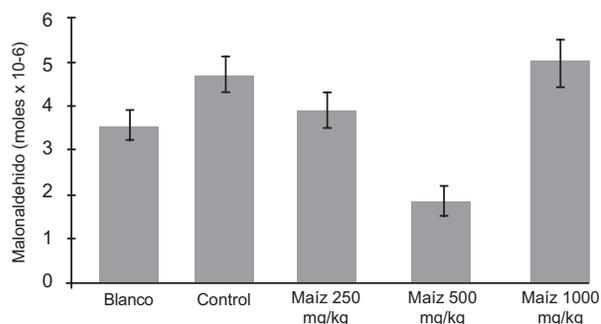


Figura 2. Niveles de malonaldehído en ratas con hipertensión inducida por L-NAME y tratadas con *Zea mays* L.

Las antocianinas son el miembro más reconocido del grupo de los flavonoides. El efecto vasoprotector de los flavonoides ha sido atribuido especialmente al pigmento antocianina el cual según Lila *et al.* (19) y Bell *et al.* (20) ha demostrado ser un potente antioxidante y un captador excepcionalmente potente de radicales libres de oxígeno, los cuales tienen un rol crítico en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

Algunos estudios han sugerido otros mecanismos de acción como responsables de los efectos benéficos de las antocianinas. En el estudio de Xu *et al.* (21) se manifiesta que la cianidina-3-glicosido (un pigmento de las antocianinas) induce la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial y un aumento de la liberación de óxido nítrico de manera tiempo y dosis-dependiente. Estos efectos mejoran la disfunción endotelial, normalizan la presión arterial y previenen la aterosclerosis a largo plazo. En el trabajo de Osada *et al.* (22) también se hace referencia a otros efectos benéficos de la procianida (miembro del grupo de las antocianinas) atribuyéndose efectos antiinflamatorios y vasodilatadores.

Se observó una disminución del 53,3% de los niveles de marcador de estrés oxidativo (radicales libres) en las ratas con inducción de hipertensión por L-NAME y que recibieron el extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. a dosis de 500 mg/kg, (Figura 2); sin embargo, los resultados fueron variables con las otras dosis; a diferencia de lo hallado en un modelo de ratas hipercolesterolémicas (9).

La actividad antioxidante encontrada se justifica posiblemente por la presencia de compuestos fenólicos (9,23) como lo expresan Gorinstein *et al.* (24) encontraron un incremento de la actividad antioxidante del plasma en ratas que reciben compuestos fenólicos, resultados muy semejantes a los que obtuvimos con el extracto hidroalcohólico de *Zea mays* L. Otros autores también encontraron una potente actividad antioxidante de los compuestos fenólicos contenidos en diversas plantas medicinales como el tamarindo (25), uña de gato (26), orégano (27), entre otras (28,29).

En conclusión, se demostró la actividad antihipertensiva y antioxidante del extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L., en este modelo experimental, esta acción es debida muy probablemente a los compuestos flavonoides -antocianinas-, fenoles y taninos que contienen; sin embargo, es necesario realizar futuros estudios que permitan conocer que compuestos son los que la producen. El consumo tradicional de maíz morado puede ser beneficioso para la salud de la población, pero se debe demostrar con más estudios con este ingrediente de la comida peruana.

AGRADECIMIENTOS

A laboratorios Fitofarma EIRL y Peruvian Nature S&S SAC por haber brindado el extracto hidroalcohólico atomizado de *Zea mays* L. (Maíz morado) y contribuido con los materiales (animales de experimentación y su alimento) y sustancias químicas puras como el L-NAME; así como subvencionar el procesamiento de las muestras de Laboratorio Clínico.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no han recibido estipendios por parte de los laboratorios Fitofarma EIRL y Peruvian Nature S&S SAC por la realización del estudio, ni tienen una relación laboral con ellos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J.** Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005; 365: 217-23.
2. **Agusti R.** Epidemiología de la hipertensión arterial en el Perú. *Acta Med Peru.* 2006; 23(2): 69-75.
3. **Palacios V.** Plantas medicinales nativas del Perú. Lima: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; 1997.
4. **Fernández Pola J.** Recetario de plantas medicinales. Barcelona: Ediciones Omega SA; 1992.
5. **Hertog MG, Fesrens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D.** Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. *Lancet.* 1993; 342: 1007-11.
6. **Mojzisová G, Kutcha M.** Dietary flavonoids and risk of coronary heart disease. *Physiol Res.* 2001; 50(6): 529-35.
7. **Neuhouser ML.** Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies. *Nutr Cancer.* 2004; 50(1): 1-7.
8. **Shetty K.** Biotechnology to harness the benefits of dietary phenolics: focus on Lamiaceae. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1997; 6(3): 162-71.
9. **Arroyo J, Ráez E, Rodríguez M, Chumpitaz V, Burga J, De la Cruz W, et al.** Reducción del colesterol y aumento de la capacidad antioxidante por el consumo crónico de maíz morado (*Zea mays* L) en ratas hipercolesterolémicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2007; 24(2): 157-62.
10. **Shindo M, Kasai T, Abe A, Kondo Y.** Effects of dietary administration of plant-derived anthocyanin-rich colors to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007; 53(1): 90-93.
11. **Pedreschi R, Cisneros-Zevallos L.** Antimutagenic and antioxidant properties of phenolic fractions from Andean purple corn (*Zea mays* L). *J Agric Food Chem.* 2006; 54(13): 4557-67.
12. **Lock O.** Investigación fitoquímica; métodos en el estudio de productos naturales. 2^{da} ed. Lima: Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú; 1994.
13. **Sánchez-Mendoza MA, Martínez-Ayala SO, Hernández-Hernández JA, Zuñiga-Sosa L, Pastelin-Hernández G, Escalante-Acosta BA.** Participación del óxido nítrico y los metabolitos del ácido araquidónico vía citocromo P450 en la regulación de la presión arterial. *Arch Cardiol Mex.* 2003; 73(2): 98-104.
14. **Ramírez J, Palacios M, Gutiérrez O.** Estudio del efecto antihipertensivo de la *Salvia scutellarioides* en un modelo de ratas hipertensas. *Colomb Med.* 2006; 37(1): 53-60.
15. **Widdop RE, Li XC.** A simple versatile method for measuring tail cuff systolic blood pressure in conscious rats. *Clin Sci (Lond).* 1997; 93(3): 191-94.
16. **Buege JA, Aust SD.** Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1978; 52: 302-10.
17. **Ko FN, Huang TF, Teng CM.** Vasodilatory action mechanisms of apigenin isolated from *Apium graveolens* in rat thoracic aorta. *Biochim Biophys Acta.* 1991; 1115(1): 69-74.
18. **Cheng TO.** All teas are not created equal. The Chinese green tea and cardiovascular health. *Int J Cardiol.* 2006; 108(3): 301-8.
19. **Lila MA.** Anthocyanins and human health: an in vitro investigative approach. *J Biomed Biotechnol.* 2004; 2004(5): 306-13.
20. **Bell DR, Gochenaur K.** Direct vasoactive and vasoprotective properties of anthocyanin-rich extracts. *J Appl Physiol.* 2006; 100(4): 1164-70.
21. **Xu JW, Ikeda K, Yamori Y.** Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by cyanidin-3-glucoside, a typical anthocyanin pigment. *Hypertension.* 2004; 44(2): 217-22.
22. **Osada K, Funayama M, Fuchi S, Sami M, Ohta Y, Kanda T, et al.** Effects of dietary procyanidins and tea polyphenols on adipose tissue mass and fatty acid metabolism in rats on a high fat diet. *J Oleo Sci.* 2006; 55(2): 79-89.

23. **Salgado J, Menguan E.** Determinación de compuestos fenólicos en estilos, estigmas, estambres y bracteadas en la especie vegetal *Zea mays* L variedad morada. [Tesis para optar título profesional de Químico Farmacéutico]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2000.
24. **Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, Drzewiecki J, Jastrzebski Z, Tapia MS, et al.** Red Star Ruby (Sunrise) and blond qualities of Jaffa grapefruits and their influence on plasma lipid levels and plasma antioxidant activity in rats fed with cholesterol-containing and cholesterol-free diets. *Life Sci.* 2005; 77(19): 2384-97.
25. **Sudjaroen Y, Haubner R, Würtele G, Hull WE, Erben G, Spiegelhalder B, et al.** Isolation and structure elucidation of phenolic antioxidants from Tamarind (*Tamarindus indica* L.) seeds and pericarp. *Food Chem Toxicol.* 2005; 43(11): 1673-82.
26. **Gonçalves C, Dinis T, Batista MT.** Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria Tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. *Phytochemistry.* 2005; 66(1): 89-98.
27. **Martínez-Rocha A, Puga r, Hernández-Sandoval L, Loarca-Piña G, Mendoza S.** Antioxidant and antimutagenic activities fo Mexican oregano (*Lippia graveolens* Kunth). *Plant Foods Hum Nutr.* 2008; 63(1): 1-5.
28. **Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval S, Binkoski AE, Hilpert KF, et al.** Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med.* 2002; 113(Suppl 9B): 71S-88S.
29. **Quettier-Deleu C, Gressier B, Vasseur J, Dine T, Brunet C, Luyckx M, Cazin M, et, al.** Phenolic compounds and antioxidant activities of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) hulls and flour. *J Ethnopharmacol.* 2000; 72(1-2): 35-42.

Correspondencia: Dr. Jorge Arroyo Acevedo. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
Dirección: Calle Acuarios 104, Urbanización Naval. Ventanilla, Callao
Teléfono: (511) 553-4736
Correo electrónico: jorgeluis_arroyoacevedo@yahoo.es

**Consulte las ediciones anteriores de la
Revista Peruana de Medicina Experimental y
Salud Pública en WWW.SCIELO.ORG.PE**

