

250

La Acción de diversos
Estrógenos Sintéticos
sobre la Colesterolemia
de la Rata

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

MARIA DE LA LUZ REYES VEGA

MEXICO, D. F.
1970





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**La Acción de diversos Estrógenos Sintéticos
sobre la Colesterolemia de la Rata**

MARIA DE LA LUZ REYES VEGA

QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO

1 9 7 0

A mis padres,
con gratitud y cariño.

Al Dr. Juan José Mandoki W.
con agradecimiento por la
dirección de este trabajo.

A la Srita. Q.F.B.
Consuelo Rubio Poo,
por su valiosa cooperación.

INTRODUCCION.

La aterosclerosis es una enfermedad caracterizada por el depósito focal de colesterol y lípidos en las paredes arteriales.

Esta enfermedad es muy frecuente en estratos socio-económicos o poblaciones que tienen una alimentación abundante. Se sabe, por estudios estadísticos hechos en dichas poblaciones, que la aterosclerosis y sus complicaciones son la causa principal de muerte, sobrepasando al 50 %, si se toma en cuenta el total de defunciones (27). Los grupos de población con valores bajos de colesterol sérico, son menos propensos a la aterosclerosis (16).

Se sabe que las placas ateroscleróticas contienen principalmente colesterol (14); y estudios realizados en animales de laboratorio, han demostrado que dietas que elevan la concentración de colesterol sérico, son capaces de producir aterosclerosis (1, 7, 8, 17, 22, 23, 30).

Actualmente, solo contamos con agentes hipocolesterolemiantes de eficacia limitada; como ejemplo podemos citar el p-clorofenoxi-isobutirato de etilo (atromid), cuyo poder hipocolesterolemiante no es muy grande. Se ha demostrado que las hormonas estrogénicas disminuyen la concentración de colesterol sérico en el hombre (3, 9, 13, 18, 19) y en animales de laboratorio (2, 3, 4, 5, 12, 15, 20, 21, 24, 25, 26),

sin embargo, estos agentes no han encontrado uso, debido a - sus marcados efectos colaterales, como son: crecimiento mamario y feminización en general, pérdida de la libido, impotencia sexual, aumento de la coagulabilidad sanguínea y tenden-cia a producir trombosis.

Sería de sumo interés encontrar un agente terapéu- tico de gran eficacia hipocolesterolemiantes y con efectos colaterales mínimos.

El presente estudio tiene por objeto observar la - relación entre la estructura química y el efecto hipocoleste- rolemiante de varios compuestos, ya que al conocer los requerimientos estructurales para que un compuesto sea capaz de - tener un efecto hipocolesterolemiantes, sería más fácil encontrar uno que teniendo éste efecto, no produzca efectos inde- seables.

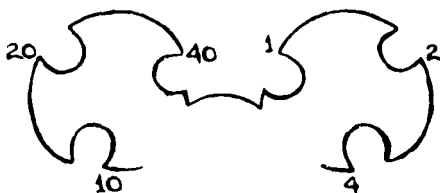
MATERIAL Y METODO.

En este estudio se usaron ratas macho adultas, procedentes de la cepa del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M., de origen Wistar. Estas ratas viven y se alimentan bajo condiciones uniformes.

La alimentación de las ratas consiste en una dieta comercial (Purina Laboratory Chow) compuesta de: proteínas - 23 %, grasa 5 %, carbohidratos 44 %, fibra cruda 6 % y humedad 9 %; además beben agua de la llave que se les proporciona en bebederos. Esta alimentación es ad libitum.

PREPARACION DE LOTES.-

Se escogen ratas macho, se pesan y se numeran progresivamente; para numerarlas se marcan de la siguiente manera: con una pinza sacabocado se hacen pequeñas muescas en diferentes partes del borde de las orejas, de acuerdo con la siguiente clave:



El esquema representa las orejas de una rata vista de frente. Cada muesca representa un número (el indicado en

el esquema); la suma de los números que representan las muecas, nos da el número de marca de la rata; así, por ejemplo, el número de la rata representada en el esquema es 77.

Una vez que los animales han sido pesados y marcados, se procede a ordenarlos en orden decreciente de pesos - para después distribuirlos en lotes; ésto se hace siguiendo el método descrito a continuación: Las n ratas de mayor peso se distribuyen en orden decreciente de pesos, del lote No. 1 al lote No. n; las n ratas siguientes son asignadas en orden de peso decreciente en sentido inverso, empezando en el lote No. n y terminando en el lote No. 1. Este procedimiento se repite cuantas veces sea necesario, invirtiendo cada vez el orden de asignación, hasta que las ratas hayan sido distribuidas totalmente.

Los pesos de las ratas son expresados en gramos. - Los pesos representados en los cuadros corresponden a la media aritmética + el error standard de cada media.

Los tratamientos que corresponden a cada lote son asignados al azar. Cuando el experimento es repetido, los -- tratamientos se asignan en orden diferente, pero siempre al azar (29).

No deben colocarse en la misma jaula ratas con tratamientos diferentes.

METODO EMPLEADO PARA LA DETERMINACION DE COLESTEROL TOTAL SE

RICO.-

El método que usamos para determinar el colesterol total sérico, es el micrométodo fluorométrico de Carpenter y colaboradores (6), descrito a continuación.

INSTRUMENTAL.-

Fluorómetro de Farrand Mod. RF-1268-2C, equipado con filtro primario No. 4010 y secundario No. 2424.

Celdillas de 9 x 75 mm

Soplete para cerrar capilares

Baño de agua a 40°C y a 80°C

Centrífuga

Agitador

MATERIAL.-

Bureta de 25 ml

Matraz volumétrico de 100 ml

Matraz volumétrico de 200 ml

Pipetas graduadas de 10 ml

Pipetas de hemoglobina de 0.02 ml con error de 1 %

Pipetas volumétricas de 2 ml

Pipetas volumétricas de 4 ml

Tubos capilares de 1.5 - 2.0 x 100 mm

Tubos de centrífuga con tapón esmerilado, de 15 ml

Tubos de ensayo de 15 x 75 mm

REACTIVOS.-

- a) Solución standard de colesterol puro Boehringer recristalizado según el método de Fieser (11) y disuelto en alcohol etílico absoluto (Merck) a las concentraciones de 200, 100, 50 y 25 mg/100 ml.
- b) Solución acuosa de hidróxido de potasio al 33 %.
- c) Solución alcohólica de hidróxido de potasio; ésta debe ser preparada el mismo día en que se emplea, a partir de la solución anterior, en la siguiente forma:

Solución de KOH al 33 %	6 ml
Alcohol etílico absoluto	94 ml

- d) Hexano.
- e) Mezcla de anhídrido acético - tricloroetano. Se prepara en la siguiente forma:

1,1,2-tricloroetano	5 volúmenes
Anhídrido acético	1 volumen

TECNICA A SEGUIR.-

- 1) Obtención del suero sanguíneo.
- 2) Hidrólisis del colesterol esterificado.
- 3) Extracción del colesterol con hexano.
- 4) Evaporación de una parte alícuota del hexano.
- 5) Redisolución del extracto.
- 6) Desarrollo de la fluorescencia.
- 7) Lectura de la fluorescencia.

1) OBTENCION DEL SUERO SANGUINEO.- Se toma al animal de su jaula, se envuelve en un lienzo dejándole al descubierto la cola. Esta se introduce en un baño María a 40°C durante aproximadamente tres minutos para provocarle vasodilatación. La cola se seca y se coloca sobre la superficie de un vidrio y con una hoja de rasurar se secciona una pequeña porción de su parte terminal.

La sangre se recoje en tubos capilares, los cuales se llenan por capilaridad hasta un 80 % de su capacidad, lo que corresponde a aproximadamente 1.5 ml. La parte del capilar que no contiene sangre, se cierra por medio de un soplete.

Los capilares se colocan en tubos de ensayo que -- llevan en el fondo una torunda de algodón, la cual tiene por objeto la protección del capilar, y se centrifugan durante -- 10 minutos a 2000 r.p.m.; el suero queda en la parte supe---rior del capilar, una vez que éstos se han sacado de la centrifuga.

2) HIDROLISIS DEL COLESTEROL ESTERIFICADO.- Se preparan tu bos de centrifuga con tapón esmerilado, tantos como determi naciones se vayan a hacer, más los correspondientes a los -- standard de colesterol (10 tubos).

Las soluciones standard y los sueros se procesan -- de acuerdo con el siguiente orden: primero una serie de solu

ciones standard, empezando por la de mayor concentración y terminando con el blanco, enseguida los sueros correspondientes a las ratas en orden de peso creciente y finalmente la segunda serie de soluciones standard empezando por el blanco y terminando con la de mayor concentración.

A los tubos de centrífuga se les añade 1 ml de potasa alcohólica (c). De cada una de las soluciones standard se toma una pequeña cantidad con un tubo capilar y de ahí se mide directamente con una pipeta de hemoglobina 0.02 ml, que se depositan en el fondo del tubo de centrífuga que contiene potasa alcohólica; de igual manera se hace con los sueros -- problema. (Se utiliza una pipeta diferente para cada determinación). Estos tubos, perfectamente tapados, se colocan en un baño María a 40°C durante 55 minutos, para que la potasa alcohólica actúe hidrolizando los ésteres de colesterol. Los tubos se dejan enfriar a temperatura ambiente antes de continuar.

3) EXTRACCIÓN DEL COLESTEROL CON HEXANO.- Se agrega 1 ml de agua destilada a cada tubo y después 4 ml de hexano medidos exactamente con una pipeta volumétrica; al mismo tiempo se van tapando los tubos sellando los tapones con agua destilada para evitar fugas de hexano al agitarlos. La extracción se hace por medio de un agitador tipo Vortex, procurando que la agitación sea lo más completa posible (20 segundos, apro-

ximadamente).

4) EVAPORACION DE UNA PARTE ALICUOTA DEL HEXANO.- Separa--
das las dos fases líquidas, se toman 2 ml de la fase supe---
rior (hexano) usando una pipeta volumétrica distinta para ca
da alícuota. Estos 2 ml se transfieren a los tubos de ensayo
correspondientes y se evaporan en un baño María a 80°C (apro
ximadamente 15 minutos). Se retiran del baño María y se de--
jan enfriar a temperatura ambiente antes de proseguir.

5) REDISOLUCION DEL EXTRACTO.- Se agregan 2 ml de mezcla -
anhidrido acético - tricloroetano (e) a cada tubo en la si--
guiente forma: la pipeta volumétrica que contiene los 2 ml -
de mezcla se coloca en la boca del tubo de ensayo y se gira
éste de tal manera que la mezcla al caer sobre la pared del
tubo, arrastre el colesterol que pudiera haber quedado adhe-
rido a ella. Se agitan ligeramente y se dejan reposar 15 mi-
nutos con el propósito de que el agua que pudiera contener -
el tubo, reaccione en ese lapso con el anhidrido acético y -
obtener en esa forma un medio anhidro.

6) DESARROLLO DE LA FLUORESCENCIA.- Se coloca el ácido sul
fúrico (f) en una bureta y se mide el goteo con un cronóme--
tro, de manera que caiga una gota cada 2 segundos. A esta ve
locidad de goteo se agregan 3 gotas a cada tubo (aproximada-

mente 0.08 ml), procurando que éstas caigan en el fondo del tubo y no resbalando por las paredes. Se agita de nuevo y se dejan reposar durante 20 - 30 minutos para que se desarrolle la fluorescencia.

7) LECTURA DE LA FLUORESCENCIA.- Se enciende la lámpara de mercurio del fluorómetro y media hora después se ajustan el 0 y el 100 de la escala con el blanco y el standard de mayor concentración (200 mg/100 ml) respectivamente. El 0 y el 100 se comprueban cada 10 - 15 lecturas para obtener mayor sensibilidad y si ha habido un pequeño cambio, corregirlo.

Con las lecturas standard se hace una curva de calibración, la cual es suficientemente extensa para que todos los valores experimentales estén comprendidos en ella, evitando así extrapolaciones.

Los resultados se expresan como colesterol total - en mg/100 ml de suero. Los valores representados en los cuadros corresponden a la media aritmética $\pm$ el error standard de cada media.

Para determinar el significado estadístico de los valores experimentales se usó la prueba de F, y la prueba de Student-Fisher (12).

PURIFICACION DEL COLESTEROL POR EL METODO DE FIESER.-

REACTIVOS:

Colesterol Boehringer	100 g
Acido acético glacial	200 ml

PROCEDIMIENTO:

En un vaso de precipitado se coloca el colesterol y por separado, se calienta el ácido acético con agitación constante, cuando se inicia la ebullición, se transfiere al vaso que contiene el colesterol y se agita vigorosamente hasta disolución completa; es conveniente que este vaso se su--merja en hielo picado para que la cristalización se realice en un mínimo de tiempo y evitar en esta forma que los cristales engloben impurezas. Se continúa agitando hasta alcanzar 25°C.

Se filtra al vacío y se recristaliza tres veces -- más siguiendo el procedimiento anterior.

En la última filtración se lavan los cristales con alcohol metílico para eliminar el exceso de ácido acético.

Se determina el punto de fusión.

RESULTADOS.

Para este estudio se probaron varias sustancias, en seis experimentos.

En cada experimento los animales se distribuyeron en varios grupos, dos de los cuales se usaron como grupos -- testigo: un grupo testigo fué tratado con solvente y el otro fué tratado con un estrógeno de acción conocida (testigo positivo). Los animales del primer grupo testigo se trataron con aceite de maiz (Mazola) a la dosis de 0.1 ml/100 g, este aceite fué el solvente de todas las sustancias empleadas. - El segundo grupo testigo se trató con dietilestilbestrol (20 mg/Kg disuelto en aceite de maiz), solo en el experimento I, se empleó hexestrol (20 mg/Kg disuelto en aceite 20 mg/ml), para tratar al grupo testigo. En el experimento IV, se em--- pleó un grupo testigo positivo tratado con una dosis de 20 - mg/Kg de estrona y otro tratado con dietilestilbestrol. Es-- tas sustancias disminuyeron la concentración de colesterol sérico en un 40 % aproximadamente, cuando el tratamiento tuvo una duración de 24 horas; y en el caso del dietilestilbes- trol, cuando el tratamiento tuvo una duración de 72 horas, - dicha disminución fué de aproximadamente 65 % en relación -- con el grupo testigo tratado con solvente; en todos los ca-- sos los resultados fueron significativos ($P < 0.01$).

ESTUDIO DE 1,2-di-p-METOXIFENIL-1,2-dimETOXIETANO: Se forma ron tres grupos de 5 animales cada uno, con un peso promedio de 302 ± 18 g. El tratamiento consistió en una sola inyec---ción de 1,2-di-p-metoxifenil-1,2-dimetoxietano (20 mg/Kg disuelto en aceite 20 mg/ml). La colesterolemia se determinó - 24 horas después de administrado el estrógeno, observándose una disminución significativa de 37 % ($P < 0.01$) en la concen tración de colesterol sérico en relación con el grupo testi- go tratado con solvente; en el grupo testigo positivo, se ob- servó una disminución muy significativa de 47 % ($P < 0.001$). (Véase tabla No. 1).

ESTUDIO DE 4,4'-dimETOXIESTILBENO; α -METILDESOXIANISCINA; Y 1,2-di-p-METOXIFENIL-1,2-dimETOXIETANO: Se formaron cinco - grupos de 5 animales cada uno, con un peso promedio de 342 ± 25 g. Los compuestos estudiados se administraron a la dosis de 20 mg/Kg disueltos en aceite 20 mg/ml, en una sola inyec- ción. La colesterolemia se determinó 12 horas después de ad- ministrados los compuestos, observándose una disminución sig- nificativa de 36 % ($P < 0.02$) en la concentración de coleste- rol sérico en el grupo tratado con 1,2-di-p-metoxifenil-1,2- dimetoxietano, con relación al grupo testigo tratado con sol vente; en el grupo tratado con 4,4'-dimetoxiestilbeno, no se observó un efecto hipocolesterolemiante significativo ($P > 0.8$), lo mismo en el grupo tratado con α -metildesoxianisoi-

na ($P > 0.9$). En el grupo testigo positivo, se observó una --
disminución muy significativa de 45 % ($P < 0.001$). (Véase ta-
bla No. 2).

ESTUDIO DEL DIPROPIONATO DE PROMETESTROL Y 4,4'-DIMETOXIES--
TILBENO: Se formaron cuatro grupos de 5 animales cada uno,
con un peso promedio de 272 ± 14 g. Los compuestos estudia--
dos se administraron a la dosis de 20 mg/Kg disueltos en a--
ceite 20 mg/ml, en una sola inyección. La colesterolemia se
determinó 24 horas después de administrados los compuestos,
observándose una disminución significativa de 28 % ($P < 0.01$)
en la concentración de colesterol sérico en el grupo tratado
con dipropionato de prometestrol, en relación al grupo testigo
tratado con solvente; en el grupo tratado con 4,4'-dimetoxi
estilbENO, no se observó un efecto hipocolesterolemiante -
significativo ($P > 0.1$). En el grupo testigo positivo, se ob-
servó una disminución significativa de 38 % ($P < 0.01$). (Véa-
se tabla No. 3).

ESTUDIO DE 7 α -METILESTRONA; METALENESTRIL Y DOISYNESTROL: -
Se formaron seis grupos de 6 animales cada uno, con un peso
promedio de 265 ± 17 g. Los compuestos estudiados se administr
traron a la dosis de 20 mg/Kg disueltos en aceite 20 mg/ml,
en una sola inyección. La colesterolemia se determinó 24 ho-
ras después de administrados los compuestos, observándose u-

na disminución significativa de 34 % ($P < 0.01$) en la concentración de colesterol sérico en el grupo tratado con 7 α -metilestrona, en relación al grupo testigo tratado con solvente; en el grupo tratado con metalenestril se observó una disminución significativa de 41 % ($P < 0.01$) y en el grupo tratado con doisynestrol se observó una disminución muy significativa de 40 % ($P < 0.001$). En los grupos testigo positivo, se observó una disminución muy significativa en la colesterolemia de 41 % ($P < 0.001$) en el grupo tratado con dietilestilbestrol, y de 35 % en el que fué tratado con estrona ($P < 0.01$). (Véase tabla No. 4).

ESTUDIO DE α -ETILDESOXIANISOINA Y 4,4'-DIMETOXI- α , β -DIMETILESTILBENO: Se formaron seis grupos de 5 animales cada uno, con un peso promedio de 187 ± 19 g. Los compuestos estudiados se administraron a la dosis de 20 mg/Kg disueltos en aceite 20 mg/ml y a la dosis de 100 mg/Kg disueltos en aceite 100 mg/ml, en una sola inyección. La colesterolemia se determinó 24 horas después de administrados los compuestos. No se observó ningún cambio significativo en el efecto hipocolesterolemiante en ninguno de los grupos: α -etildesoxianisoina (20 mg/Kg): $P > 0.5$; α -etildesoxianisoina (100 mg/Kg): $P > 0.7$; 4,4'-dimetoxi- α , β -dimetilestilbeno (20 mg/Kg): $P > 0.7$; 4,4'-dimetoxi- α , β -dimetilestilbeno (100 mg/Kg): $P > 0.7$. En el grupo testigo positivo se observó una disminución sig-

niflicativa de 30 % ($P < 0.001$). (Véase tabla No. 5).

ESTUDIO DE α -ETILDESOXIANISOINA Y 4,4'-DIMETOXI- α , β -DIME-
TILESTILBENO, ADMINISTRADOS DURANTE TRES DIAS: Se formaron
seis grupos de 5 animales cada uno, con un peso promedio de
 193 ± 14 g. Los compuestos estudiados se administraron a la
dosis de 20 mg/Kg/día disueltos en aceite 20 mg/ml y a la do-
sis de 100 mg/Kg/día disueltos en aceite 100 mg/ml durante 3
días. La colesterolemia se determinó 24 horas después de la
última inyección, observándose una disminución significativa
de 65 % ($P < 0.001$) en la concentración de colesterol sérico
en el grupo tratado con 4,4'-dimetoxi- α , β -dimetilestilbeno
(20 mg/Kg/día) en relación con el grupo testigo tratado con
solvente; en el grupo tratado con 4,4'-dimetoxi- α , β -dime--
tilestilbeno (100 mg/Kg/día), se observó una disminución sig-
nificativa de 51 % ($P < 0.01$); en el grupo tratado con α -e--
tildesoxianisoína (20 mg/Kg/día) se observó una disminución
de 19 % ($P < 0.05$) y en el grupo tratado con α -etil-desoxiani-
soína (100 mg/Kg/día), no se observó una disminución signifi-
cativa en la concentración de colesterol sérico ($P > 0.9$). En
el grupo testigo positivo se observó una disminución muy sig-
nificativa de 66 % ($P < 0.001$). (Véase tabla No. 6).

T A B L A N° 1

Tratamiento	Dosis	n	Peso Promedio en g $\pm$ Error Tipo de la Media	Colesterol Sérico Total en mg/100 ml $\pm$ e.s.m.	Cambio en %	P
Control Aceite	0.1 ml/100g	5	300 $\pm$ 17	76 $\pm$ 4.3	—	—
Hexestrol	20 mg/Kg	5	302 $\pm$ 20	40 $\pm$ 1.4	-47 %	<0.001
1,2-Di-p-metoxi- fenil-1,2-Di- metoxi-etano	20 mg/Kg	5	303 $\pm$ 3.3	48 $\pm$ 3.3	-37 %	<0.01

Duración del tratamiento: 24 hrs.

T A B L A N º 2

Tratamiento	Dosis	n	Peso Promedio en g $\pm$ Error Tipo de la Media	Colesterol Sérico Total en mg/100 ml $\pm$ e.s.m.	Cambio en %	P
Control Aceite	0.1 ml/100g	5	340 $\pm$ 42	68 $\pm$ 5.0	—	—
Dietilestil- bestrol	20 mg/Kg	5	340 $\pm$ 41	37 $\pm$ 1.9	-45 %	<0.01
α -metil-desoxi- -anisoína	20 mg/Kg	5	340 $\pm$ 13	68 $\pm$ 1.9	0 %	>0.9
4,4'-dimetoxi- -estilbeno	20 mg/Kg	5	340 $\pm$ 15	69 $\pm$ 3.8	+1 %	>0.8
1,2-di-p-metoxi- -fenil-1,2-di- metoxi-etano	20 mg/Kg	5	346 $\pm$ 15	43 $\pm$ 3.7	-36 %	<0.02

Duración del tratamiento: 12 hrs.

T A B L A N º 3

Tratamiento	Dosis	n	Peso Promedio en g $\pm$ Error Tipo de la Media	Colesterol Sérico Total en mg/100 ml $\pm$ e.s.m.	Cambio en %	P
Control Aceite	0.1 ml/100g	5	273 $\pm$ 11	79 $\pm$ 3.5	—	—
Dietilestil- bestrol	20 mg/Kg	5	270 $\pm$ 14	48 $\pm$ 3.3	-38 %	<0.01
Dipropionato de Prometestrol	20 mg/Kg	5	278 $\pm$ 16	56 $\pm$ 1.4	-28 %	<0.01
4,4'-dimetoxi- -estilbeno	20 mg/Kg	5	267 $\pm$ 14	87 $\pm$ 4.1	+10 %	>0.1

Duración del tratamiento: 24 hrs.

T A B L A N º 4

Tratamiento	Dosis	n	Peso Promedio en g $\pm$ Error Tipo de la Media	Colesterol Sérico Total en mg/100 ml $\pm$ e. s. m.	Cambio en %	P
Dietilestil- bestrol	20 mg/Kg	6	267 $\pm$ 15	45 $\pm$ 2.6	-41 %	<0.001
Control Aceite	0.1 ml/100g	6	265 $\pm$ 15	76 $\pm$ 3.9	—	—
Estrona	20 mg/Kg	6	267 $\pm$ 15	50 $\pm$ 3.7	-35 %	<0.01
7 α -Metil- -Estrona	20 mg/Kg	5	262 $\pm$ 17	50 $\pm$ 2.2	-34 %	<0.01
Metalenestril	20 mg/Kg	6	267 $\pm$ 18	49 $\pm$ 5.7	-41 %	<0.01
Doisynestrol	20 mg/Kg	6	262 $\pm$ 22	46 $\pm$ 2.3	-40 %	<0.001

Duración del tratamiento: 24 hrs.

T A B L A N º 5

Tratamiento	Dosis	n	Peso Promedio en g $\pm$ Error Tipo de la Media	Colesterol Sérico Total en mg/100 ml $\pm$ e. s. m.	Cambio en %	p
Dietilestil- bestrol	20 mg/Kg	5	194 $\pm$ 27	49 $\pm$ 2.3	-38 %	<0.001
Control Aceite	0.1 ml/100g	6	182 $\pm$ 14	78 $\pm$ 3.4	—	—
α -etil-desoxi- -anisoína	20 mg/Kg	5	182 $\pm$ 16	79 $\pm$ 3.5	+ 1 %	>0.5
α -etil-desoxi- -anisoína	100 mg/Kg	5	183 $\pm$ 14	72 $\pm$ 3.0	- 7 %	>0.7
4,4'-Dimetoxi- α,β - -Dimetil-Estilbena	20 mg/Kg	5	187 $\pm$ 17	72 $\pm$ 4.5	- 8 %	>0.7
4,4'-Dimetoxi- α,β - -Dimetil-Estilbena	100 mg/Kg	5	192 $\pm$ 24	67 $\pm$ 1.2	-14 %	>0.7

Duración del tratamiento. 24 hrs.

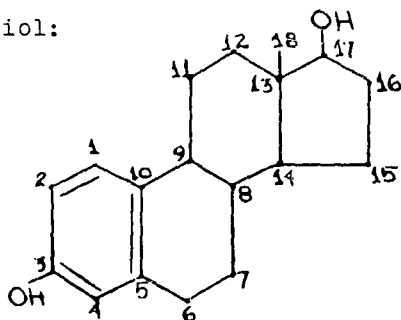
T A B L A N º 6

Tratamiento	Dosis	n	Peso Promedio en g $\pm$ Error Tipo de la Media	Colesterol Sérico Total en mg/100 ml $\pm$ e. s. m.	Cambio en %	P
Control Aceite	0.1 ml/100g	5	184 $\pm$ 15	72 $\pm$ 4.7	—	—
Dietilestil- bestrol	20 mg/Kg	5	189 $\pm$ 13	25 $\pm$ 4.1	-66 %	<0.001
α -etil-desoxi- anisoína	20 mg/Kg	5	191 $\pm$ 11	58 $\pm$ 1.3	-19 %	<0.05
α -etil-desoxi- anisoína	100 mg/Kg	5	196 $\pm$ 13	71 $\pm$ 1.2	0 %	>0.9
4,4'-dimetoxi- α , β - dimetil-estilbena	20 mg/Kg	5	197 $\pm$ 13	25 $\pm$ 2.1	-65 %	<0.001
4,4'-dimetoxi- α , β - dimetil-estilbena	100 mg/Kg	5	199 $\pm$ 16	35 $\pm$ 4.5	-51 %	<0.01

Duración del tratamiento: 72 hrs.

CONCLUSIONES.

En el presente estudio, se trató de correlacionar la estructura química con la capacidad de producir un efecto hipocolesterolemiante, de diversos compuestos, tomando como modelo al estradiol:



Los resultados observados, nos permiten llegar a - las siguientes conclusiones:

- 1.- HEXESTROL Y DIETILESTILBESTROL. Los anillos B y C se en encuentran abiertos. El anillo D (ciclopentanol), se encuentra sustituido por un fenol. No existe el equivalente al carbón 18. Estos cambios no interfieren en forma significativa con el efecto hipocolesterolemiante.
- 2.- DOISYNESTROL. El anillo D se encuentra abierto. Esto no interfiere con el efecto hipocolesterolemiante.
- 3.- METALENESTROL. Los anillos C y D se encuentran abiertos. Tampoco ésto interfiere con el efecto hipocolesterolemiante.
- 4.- DIPROPIONATO DE DECAETESTROL. Se observa en el dipropio

nato de prometestrol, dos grupos metilo, uno en cada anillo fenólico, en posición orto con respecto a los grupos oxhidrilo. Estos grupos metilo no existen en el hexestrol. Los grupos metilo no interfieren en forma significativa con el efecto hipocolesterolemiantes.

5.- 1,2-di-p-METOXIFENIL-1,2-dimETOXIETANO. Si lo comparamos con el hexestrol, observamos que los grupos etilo del hexestrol, se encuentran como grupos metoxilo en este otro compuesto; y los grupos oxhidrilo de los anillos bencénicos del hexestrol, en éste se encuentran como grupos metoxilo. Ninguno de estos cambios influyen de manera significativa sobre el efecto hipocolesterolemiantes.

6.- 4,4'-dimETOXI- α , β -dimETILESTILBENO. Si lo comparamos con el dietilestilbestrol, observamos que los grupos etilo en posiciones α y β del dietilestilbestrol, se encuentran sustituidos por grupos metilo en este compuesto. Esta sustitución disminuye marcadamente el efecto hipocolesterolemiantes en tratamientos de 24 horas; sin embargo, en tratamientos de 72 horas, se observa un mayor efecto hipocolesterolemiantes.

7.- 4,4'-dimETOXIESTILBENO. Si lo comparamos con el dietilestilbestrol, observamos la ausencia de grupos etilo en posiciones α y β que sí existen en el dietilestilbestrol. Dicha ausencia anula el efecto hipocolesterolemiantes.

8.- α -ETILDESOXIANISOINA Y α -METILDESOXIANISOINA. Si los comparamos con el hexestrol, observamos que el etilo en posición α del hexestrol, se encuentra sustituido por un oxígeno cetónico en la α -etildesoxianisoína; y en la α -metildesoxianisoína, además de esta sustitución, observamos que el grupo etilo en posición β del hexestrol, se encuentra -- sustituido por un grupo metilo. Ambos compuestos carecen de efecto hipocolesterolemiante.

9.- ESTRONA. Si la comparamos con el estradiol, observamos que el grupo oxhidrilo en posición 17 del estradiol, en la estrona se encuentra como grupo cetónico. Este cambio no interfiere en forma significativa con el efecto hipocolesterolemiante.

10.- 7α -METILESTRONA. Si lo comparamos con la estrona, observamos que tiene un grupo metilo en posición 7α , que no existe en la estrona. Este cambio no interfiere en forma significativa con el efecto hipocolesterolemiante.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Barr, D. P., Russ, E. M. and Eder, H. A.
Influence of gonadal hormones on protein-lipid relationships in human plasma.
Amer. J. Med. 19 : 4-24. 1955.
- 2.- Boyd, E. M. and Connell, W. F.
Quart. F. Med. 5 : 455. 1936.
- 3.- Boyd, J. S.
Effects of linoleate and estrogen on cholesterol metabolism.
Fed. Proc. 2 : 86-92. 1962.
- 4.- Boyd, J. S. and W. Mac Guire.
Biochem. J. 62 : 19. 1956.
- 5.- Bricaire, H.
Estrogens and atherosclerosis.
Coeur Med. Intern. 2 : 15-20. Jan. 1963.
- 6.- Carpenter, K. J.; A. Gotsis and D. M. Hegsted.
Estimation of total cholesterol in serum by micromethod.
Clin. Chem. 3 : 233-38. 1957.

- 7.- Dauber, T. R. and W. E. Kanell.
Suceptibility to coronary heart disease. Modern concepts
of cardiovascular disease.
Heart Bull. 8 : 82. 1959.
- 8.- Editorial.
Diet and atherosclerosis.
Brit. Med. J. 5424 : 1544-45. Dec. 1964.
- 9.- Editorial.
Estrogens in the treatment of atherosclerosis.
J.A.M.A. 183 : 682. Feb. 1963.
- 10.- Fieser, L. F.
Am. Chem. Soc. 75 : 4395. 1953.
- 11.- Fisher and Yates.
Statistical Tables for Biological, Agricultural and Me-
dical Research.
Edinburg, London . 1953.
- 12.- Gordon, S.; E. W. Cantrall; W. Caleniak; J. Alberts; S.
Maver; S. M. Stolar and S. Bernstein.
Steroids and lipid metabolism. The hypocholesterolemic
effect of estrogen metabolites.

Steroids. Pg. 267. 1964.

13.- Iron, W.

Efficacy of drugs in lowering blood cholesterol.

Clin. Med. N. Amer. 4 : 347-53. March. 1964.

14.- Kaplan, M. B. and Bruness, J.

Emotional aspects of estrogens therapy in men with coronary atherosclerosis.

15.- Kato, M.

Estrogens and lipid metabolism.

Folia Endocrinologica (Jap.) 38 : 648-92. Oct. 1962.

16.- Katz, L. N. and R. Pick.

Hypercholesterolemia and heart disease.

Heart Bull. 9 : 82. 1959.

17.- Katz, L. N. and J. Stamler.

Experimental atherosclerosis.

Springfield Ill. Charles C. Thomas Publisher. Pg. 258.

1962.

18.- Zimmerman, M. A.

Concepts, theory and treatment of atherosclerosis.

J. Amer. Geriatric Soc. 10 : 865-76. 1962.

19.- Macaluso, M. and G. Guarini.

Estrogens therapy in atherosclerosis vasculopathies.

Sicilia Sanit. 14 : 500-2. Dec. 1961.

20.- Malinow, M. R. and A. A. Pellegrino.

The effects of estradiol on spontaneous and experimental atherosclerosis in the rat.

A.M.A. Arch. Path. 65 : 47-55. Jul.-Aug. 1965.

21.- Malinow, M. R. and J. A. Mosquilevsky.

Effect of estrogens on atherosclerosis. Effect of incubate arteries on estradiol containing media.

Nature (London). 190 : 423-24. April 1961.

22.- Moskowitz, M. S. and R. W. Wisler.

Some biological aspects of estrogens in male rats with special reference to blood lipids and vascular sudanophilic.

J. Atheroscler. Res. 1 : 423-433. Dec. 1961.

23.- Nakamura, K. et al.

Effects of 2-methoxyethyl-17 alpha methylestradiol-3-methyl ether on experimental hypercholesterolemia and

atherosclerosis in animals.

J. Atheroscler. Res. 5 : 420-431. Jul.-Aug. 1965.

24.- Pekkarinen, A.; I. Kerpola and R. Petrol.

Acta Endocrinologica 10 : 3. Jul. 1952.

25.- Pick, R.; J. Stamler and L. N. Katz.

Influence of estrogens on lipids and atherosclerosis in experimental animals in Hormones and Atherosclerosis.

G. Pincus. New York Academic Press Inc. 18 : 229. 1965.

26.- Rivin, A. and S. P. Dimitrof.

The incidence and severity of atherosclerosis in estrogens treated males and in females with hypoestrogenic - or a hyperestrogenic state.

Circulation 9 : 533. 1954.

27.- Robbin, S. R. and S. Dack.

Atherosclerosis. A review of predisposing factor and the problem of treatment.

J.M.T. Sinai Hosp. 22 : 34. 1955.

.- Uchida, K. and T. Miyake.

Ann. Rep. Shionogi Res. Lab. II. Pg. 119. 1961.

29.- Williams, G. Cochran and Gertrude M. Cox.

Experimental Designs.. Second Edition.

30.- Wissler, R. T.; M. L. Eilert; M. A. Schoeder and L. Cohen.

Production of lipomatous and atheromatous arterial lesions
in the albino rats.

A.M.A. Arch. Path. 57 : 339. 1954.

**ESTE TRABAJO SE DESARROLLO EN
GUADARRAMA IMPRESORES, S. A.
AV. CUAUITEMOC NO. 1218, COL.
VERTIZ NARVARTE MEXICO 13, D. F.
TELEFONO 575 - 28 - 41**