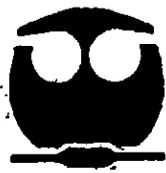


71



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**



**PROPIEDADES Y ASPECTOS FARMACOLOGICOS  
DEL POLICOSANOL COMO HIPOCOLESTEROLEMIZANTE  
EN EL TRATAMIENTO DE LA ATROSCLEROSIS**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION**

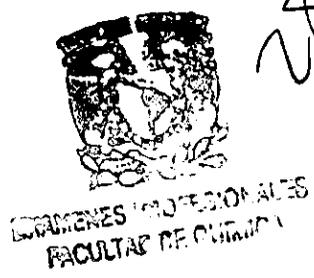
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**MARIO MATAMOROS ARIAS**

280789

MÉXICO D. F.



2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Jurado asignado:

Presidente

Prof. GRISELDA SILVA LEAL

Vocal

Prof. ROSA MARIA ERENDIRA PAEZ AGUIRRE

Secretario

Prof. ATONATIU EDMUNDO GOMEZ MARTINEZ

1er. suplente

Prof. HONORIA FUENTES SIXTOS

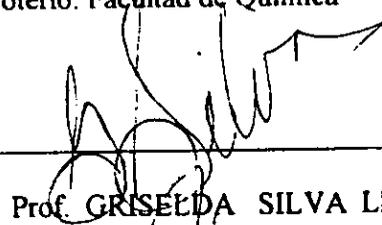
2do. suplente

Prof. EVA ELOINA HERNANDEZ AVITIA

Sitio donde se desarrollo el tema

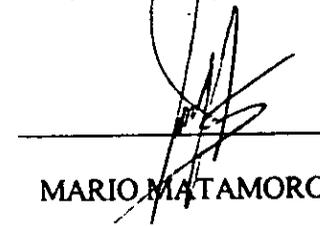
Sección de Farmacología Lab. I-E y Bioterio. Facultad de Química

Asesor del tema:



Prof. GRISELDA SILVA LEAL

Sustentante



MARIO MATAMOROS ARIAS

## DEDICATORIAS

### A DIOS

Te doy las gracias por todas las bendiciones con que has llenado mi vida , por permitirme llegar a este momento.

### A MI ESPOSA :                    **Guadalupe Félix Pacheco**

Gracias por ser mi apoyo constante en todo momento , por llenar mi vida de amor , haciéndola la más feliz de todas.

### A MIS HIJOS :                    **Mario Alberto y Carolina**

Alcanzar una meta , es lo mejor que le puede pasar a un ser humano.  
" ALCANZA TU PROPIA META "

### A MIS PADRES:                    **Guadalupe Arias y Placido Matamores Q.**

**Mamá** , aunque no viviste para ver este momento , sé que desde el cachito de cielo donde estás lo sabes , gracias por tus enseñanzas , por tu ejemplo y por todo tu valor . Q ue Dios te bendiga.

**Papá** , gracias por ser mi amigo y mi compañero durante todos estos años , por el ejemplo que me diste de dedicación , tenacidad y esfuerzo ; de ti aprendí a no dejarme vencer y a luchar siempre.

### A MIS HERMANOS:                    **Beatriz , Virginia , Teresa , Eduardo , Enrique , Felipe**

Gracias por su ejemplo de tenacidad , honestidad y por seguir siendo una familia unida.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la U. N. A .M**

**Por que me dio la oportunidad de ser uno más de sus hijos.**

**A la Dra. Griselda Silvia Leal**

**Por haber dirigido este trabajo.**

**A los miembros del jurado:      Profa. Rosa Maria E. Paez y el Prof. Atonatiu Gomez M.**

**Por llevar a cabo la revisión de este trabajo.**

# CONTENIDO

	Página
<b>INTRODUCCION</b> .....	4
<b>Capitulo</b>	
1 <b><u>OBJETIVOS</u></b> .....	6
2 <b><u>GENERALIDADES</u></b> .....	7
2.1 <b>Clasificación General</b> .....	7
2.2 <b>Aterosclerosis</b> .....	8
2.2.1 <b>Aterosclerosis, Arteriosclerosis y Ateriosclerosis</b> .....	10
2.3 <b>Anatomía patológica</b> .....	10
2.4 <b>Factores de riesgo</b> .....	14
2.5 <b>Clasificación de Hiperlipoproteínas</b> .....	16
2.5.1 <b>Clasificación Fenotípica</b> .....	16
2.5.2 <b>Clasificación Genética</b> .....	24
3 <b><u>COLESTEROL</u></b> .....	25
3.1 <b>Estructura y propiedades</b> .....	25
3.1.1 <b>Lipoproteínas " índice de Flotación "</b> .....	26
3.2 <b>Síntesis</b> .....	28
3.2.1 <b>Síntesis Exógena</b> .....	28
3.2.2 <b>Síntesis Endógena</b> .....	29
3.3 <b>Diagnóstico y terapéutica</b> .....	31
3.3.1 <b>Exámen Integral</b> .....	31
3.3.2 <b>Exámen de Sangre</b> .....	31
3.3.3 <b>Cifras normales y anormales</b> .....	34

3.4	Fármacos.....	36
3.4.1	Resinas de Intercambio iónico.....	36
3.4.2	Fibratos.....	37
3.4.3	Inhibidores de HMG-CoA reductasa.....	41
4	<u>POLICOSANOL PPG-5</u> .....	44
4.1	Bosquejo histórico.....	44
4.2	Clasificación terapéutica.....	44
4.3	Estructura y propiedades Físico-Químicas.....	45
4.4	Efectos hipocolesterolemizantes.....	47
4.4.1	Efectos en conejos normocolesterolemicos.....	47
4.4.2	Efectos en conejos con hipercolesterolemia endógena.....	49
4.5	Mecanismo de Acción.....	50
4.6	Estudios Experimentales Pre-clínicos.....	51
4.6.1	Policosanól en lesiones inducidas por lipofundin.....	51
4.6.2	Toxicidad del policosanól.....	52
4.6.3	Genotoxicidad del policosanól.....	53
4.6.4	Absorción y biodisponibilidad.....	55
4.6.5	Efectos del policosanól y su interacción con aspirina en modelos de Isquemia Cerebral.....	57
4.6.6	Efecto del policosanól (PPG) sobre los niveles del Colesterol sérico en perros Beagle.....	58

4.6.7	Efectos hipocolesterolemicos del ( PPG ) en el cerdo en ceba.....	61
4.6.8	Efectos del ( PPG ) sobre agragación plaquetaria.....	62
4.7	Estudioa Experimentales Clinicos .....	64
4.7.1	Los efectos del tratamiento del PPG ( 5 mg ) en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II.....	64
4.7.2	Ensayos doble ciego para la evaluación del policosanol de la hiperlipoproteinemia tipo II .....	67
4.8	Estudios Comparativos (otros Fármacos ).....	69
4.8.1	Estudios comparativos doble ciego de la eficacia y tole- Rancia del policosanol v.s bezafibrato en pacientes Con hiperlipidemia tipo II.....	69
4.8.2	La eficacia del policosanol con policosanol con diversos inhibidores de la HMG - CoA reductasa . Lovostatina .	71
5	<u>ANALISIS DE RESULTADOS</u> .....	73
6	<u>CONCLUSIONES</u> .....	76
7	<u>BIBLIOGRAFIA</u> .....	77

## INTRODUCCION:

Las complicaciones de las enfermedades vasculares tanto aterosclerótica como el infarto al miocardio y los accidentes cerebro vasculares son en la actualidad las causas más frecuentes de fallecimientos del mundo industrializado moderno. Se observa que la disminución de la actividad física y la abundancia de reservas de alimentos son factores que desempeñan un papel muy importante en la presencia de la aterosclerosis.

En los países subdesarrollados, hay personas que viven en forma más natural, aquí las enfermedades relacionadas con la aterosclerosis ocurren con menor frecuencia. En sociedades industrializadas la enfermedad de las arterias coronarias del corazón se han vuelto muy comunes desde la segunda guerra mundial, ocurriendo en forma creciente en la actualidad para la vida del humano. En los países bajos , en 1974 el 45% de todos los fallecimientos fueron debidos a enfermedades cardiovasculares y el 45% de estos fueron por enfermedades de las arterias coronarias.

En Europa y en los países desarrollados ( es decir, industrializados ),la enfermedad cardiovascular constituye la causa primordial de muerte. Presentando el 30% y 40% de fallecimientos por la enfermedad de las arterias coronarias y otras consecuencias clinicas en la aterosclerosis.

La aterosclerosis de las coronarias y sus consecuencias clinicas ,en la actualidad han alcanzado proporciones epidémicas ,estas son debidas en gran parte a la forma de vida y habitos alimenticios y no a los antecedentes genéticos . (33)

Estamos entrando al tercer milenio y vemos que a pesar de que se han introducido las unidades de cuidado coronario ( U.C), las intervenciones quirúrgicas y las ambulancias de primeros auxilios coronarios; no se han obtenido resultados, el único enfoque que pudiera tener algún impacto sobre esta enfermedad será la prevención .

La prevención de esta enfermedad requiere que sean detectados los factores de riesgo. Si las personas afectadas esperan a los primeros sintomas , puede ser tarde ya que las manifestaciones clinicas mas tempranas de la enfermedad pueden presentarse en una etapa avanzada de esta y ser causa de fallecimiento.

Debido al aumento de casos de aterosclerosis, se determinaron factores de riesgo ,para poder predecir con elevada probabilidad un ataque al corazón sobre la base de variables como : cifra del colesterol cérico, presión arterial y el hábito de fumar en personas saludables.

A pesar de la gran cantidad de hipocolesterolemizantes encontrados en el mercado y que cubren un amplio espectro para combatir la aterosclerosis , los investigadores no han encontrado hasta nuestros días, el hipocolesterolemizante ideal. Es decir un fármaco que sea eficaz , de escasos efectos colaterales y que carezca del riesgo de producir dependencia ya que debe ser utilizado de modo crónico.

Los numerosos trabajos experimentales desarrollados , muestran los esfuerzos tendientes a llenar el vacío que existe en la búsqueda del fármaco ideal que hasta la fecha han tenido éxitos parciales.

## **1 OBJETIVO.**

El objetivo de este trabajo, es definir el mecanismo de acción, metabolismo y contraindicaciones del PPG-5, así como los aspectos farmacológicos distintivos del mismo, a fin de visualizar en forma comparativa su eficacia e idealidad como hipocolesterolemizante en el tratamiento de la aterosclerosis.

## **OBJETIVO SECUNDARIO.**

Resumir la información bibliográfica concerniente a la aterosclerosis y su clasificación, terapéutica y diagnóstico del colesterol, así como las propiedades más relevantes relacionadas con otros hipocolesterolemizantes existentes en el mercado.

## 2 GENERALIDADES

### Cardiopatía coronaria :

Durante las últimas dos décadas el conocimiento sobre el mecanismo y la terapéutica de los padecimientos cardiovasculares , los adelantos clínicos y la atención médica , así como la comprensión de los mecanismos del padecimiento de la enfermedad coronaria y su principal manifestación el "Infarto Agudo Coronario" han aumentado.

El infarto al miocardio, es una de las enfermedades mortales más comunes a nivel de países industrializados. Y a pesar de los adelantos y descubrimientos, siguen habiendo desconocimiento de muchos fenómenos, como los mecanismos fisiopatológicos precisos de la cardiopatía isquémica, controversias sobre métodos terapéuticos y consecuentemente la imposibilidad para disminuir la mortandad por algunas complicaciones. (23)

### 2.1 CLASIFICACION GENERAL.

La clasificación es arbitraria e insatisfactoria debido a que las manifestaciones clínicas se mezclan unas con otras y representan un espectro diverso de isquemia progresiva, necrosis, espasmo, fibrosis y disfunción del ventrículo izquierdo. Figura-1 Cualquiera de estas manifestaciones puede presentarse en primer lugar y el enfermo puede tener una, desarrollar otra y luego estabilizarse en cualquiera de estas. (35)

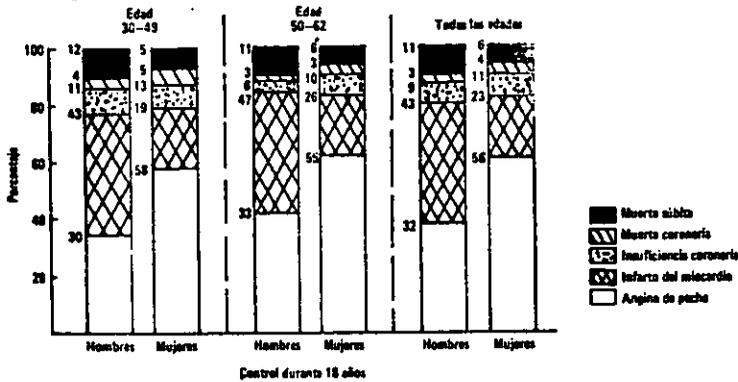


Figura - 1 Manifestaciones de enfermedad de las arterias coronarias. Estudio Framingham, hombres y mujeres con edades que fluctúan entre los 30-62 años al principio del estudio.

## 2.2 ATROSCLEROSIS

Las arterias coronarias, vías de las que dependen casi toda la integridad y la función del corazón, son afectadas en mayor o menor grado, en casi todas las personas mayores de cuarenta años de edad, la razón principal es un proceso degenerativo llamado "aterosclerosis" (del griego Athere, pulpa y skleros, duro). Si se analiza desde varios puntos vemos que :

### a) Etiopatogénico:

Se le relaciona con un trastorno en el metabolismo de las grasas, variedad de lipoidosis (dislipidemia).

### b) Anatómicamente:

Daña fundamentalmente las arterias, al producirles engrosamiento y depósito graso de la capa interior, debido a depósitos de lípidos (colesterol) y calcio en la capa interna de las mismas ( la íntima).

c) Funcionalmente:

Tiende a la oclusión a distintos niveles de los diversos lechos vasculares dando isquemia tisular.

d) En lo clínico:

Evoluciona en un primer periodo subclínico asintomático y manifestaciones diversas como (síndrome de insuficiencia arterial) según la zona dañada como es la insuficiencia coronaria, carotídea, vertebral, etc...

e) En el pronóstico:

Según estadísticas, se cree que hay signos suficientes que permiten predecir cual es el individuo predispuesto, lo mismo que el que ya ha entrado a su periodo asintomático presentando signos como: antecedentes familiares positivos de aterosclerosis, lipoidosis, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, obesidad y vida sedentaria. (14) Figura-2.



Figura - 2 aterosclerosis.

## **2.2.1 ATEROSCLEROSIS, ARTERIOSCLEROSIS Y ATERIOLOSCLEROSIS.**

En términos estrictos no debe confundirse el primer término con los otros, pero en la vida práctica no se ha establecido la diferencia y se usan como sinónimos, hecho indebido que aún se puede corregir:

### **1) Aterosclerosis.**

Se presenta daño focal en las arterias de grande (aorta), mediana (femoral) y pequeño calibre (coronarias y cerebrales) pero con diferentes trastornos de la capa íntima de engrosamiento lipídico, calcificación hasta la oclusión luminal, con una patología clínica importante como infartos.

### **2) Arteriosclerosis.**

La arteriosclerosis "Monckeberg" (esclerosis calcificada en la media) el daño radica en las arterias musculares de tipo medio (femoral, radial) y aparición de calcio en su capa media, sin depósito lipídico, sin degeneración o necrosis y lo importante sin oclusión luminal, la pared arterial se vuelve dura con poca flexibilidad, sin importancia clínica, ya que se trata de una arteria senil propia del anciano.

### **3) Ateriolosclerosis.**

El daño aquí se presenta en las "arteriolas" ya que tienen una capa elástica, éste abarca tanto la capa media como la íntima presentando engrosamiento, disminuye la luz y daña la red vascular, pero sin considerables trastornos ateromatosos. Figura 3 y 4 (14).

## **2.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA.**

La aterosclerosis es un proceso patológico progresivo, localizado en las arterias medianas y grandes del organismo, caracterizado por el engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial debido a depósitos de lípidos (especialmente colesterol) y calcio en la pared interna de las mismas (la íntima).

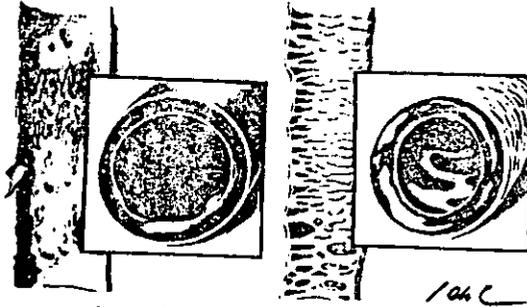


Figura - 3 Aterosclerosis y arteriosclerosis tipo Mönckeberg

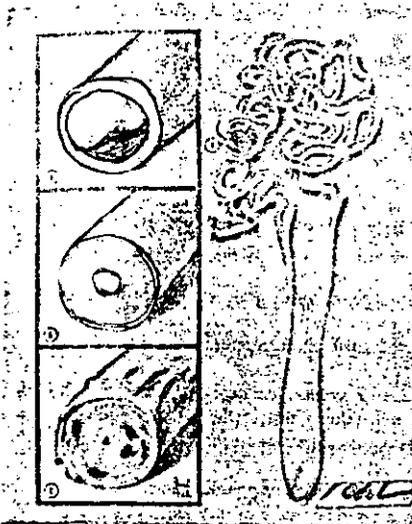


Figura - 4 Arteriosclerosis

	Senectud	Aterosclerosis	Monckeberg	Arteriosclerosis
<b>Vaso Dañado</b>	- A. elásticas - A. musculares	- A. elásticas - A. musculares	- A. musculares	- Arteriolas
<b>Anatomopatología</b>	- Engrosamiento de la Intima - Fragmentación de la elástica - Fibrosis de la media - Dureza adventicia	- Placas de atero- ma en la Intima - Alteraciones fibrosantes de la media - Complicaciones agregadas	- Calcificación de la media	- Hiperplasia muscular de media + fibrosis y hialinización
<b>Fisiopatología</b>	¿Fisiológico? - Inelasticidad - Dureza, sin tendencia a ocluir	Patología - Tendencia a ocluir la luz - Isquemia tisular	Patología - Sin tendencia a ocluir	Patología - Tendencia a ocluir - Isquemia
<b>Significado</b>	- Senectud	- Patología grave (metabolismo de grasas y otros)	- Patología benigna; calcinosis	- Consecuencia reaccional de hipertensión arterial

Figura cuadro 17-5. Alteraciones de vasos arteriales en la senectud y en tres arteriopatías comunes al anciano

En su determinación participan múltiples factores subyacentes ò susceptibilidad genética y otros contribuyentes ò desencadenantes . todos confluyendo por complejos caminos a dañar la pared arterial y dar a la placa de ateroma susceptible de complicación agregada

1.- La placa de ateroma que hace protusión sobre la luz de la arteria esta constituida por colesterol y sus ésteres , triglicérido , fosfolipidos y carbohidratos. Las lipoproteinas principales son de baja densidad de flotación ( beta, LDL ) , básicamente colesterol ,con necrosis en su porción central.

2.- El elemento fibroplástico lo encapsula y proviene de la media . en el abundan las células de la capa media que han proliferado y emigrado.Estas son una población celular constituida de la capa media , con musculo liso dentro de ellas ( miofilamentos de actina y miosina) , que producen otros componentes extracelulares de la capa de ateroma , incluidas las proteínas de la fibra y los mucopolizacaridos ( importante en la localización de los lipidos ). Ellas explican la colagenización hecha de elastina, glucosamina, cúmulo mucoproteico, hialinización ò sea la fibrosis como fenómeno biológico reaccional a la papilla de ateroma .

3.- La lesión resultante de este complejo es de esperarse : rotura anatómica de elementos de proximidad , fibras elásticas , células vecinas necroticas ,endotelio lesionado , con agrupación complicante de muchas sustancias hemáticas , tisulares, vasoactivas, globulares.

Con estos tres factores es de esperarse las complicaciones que la capa de ateroma puede presentar ,hemorragia, ulceración de la cápsula fibrosa,trombosis y la posible calcificación.

Figura - 5 ( 35,14 )

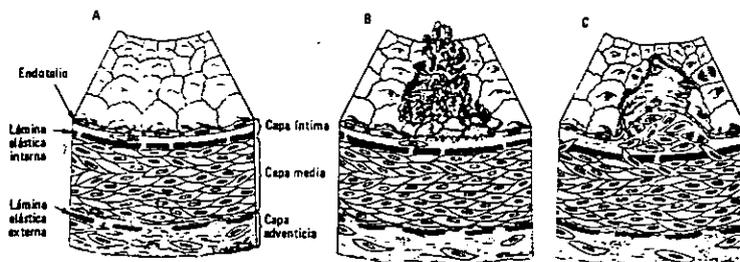


Figura - 5

## 2.4 FACTORES DE RIESGO.

Los estudios epidemiológicos han demostrado en sujetos con aterosclerosis una serie de características presentes en ellos. En ausencia del conocimiento preciso de un factor único, varios de ellos han sido implicados como causa de riesgo, pero también es claro que puede ser simple asociación.

En los últimos decenios, tres líneas de estudio han hecho avanzar al conocimiento de esta enfermedad presente en la humanidad por siglos, siendo estas:

a.- Estudios epidemiológicos han buscado conocer la incidencia de la aterosclerosis mediante investigación del ser vivo y del necropsiado, en confrontación con muchos parámetros, edad, sexo, raza, situación geográfica, nutrición y forma de vida. Por ello se conocen datos de gran interés agrupado bajo el título de "FACTORES DE RIESGO" del individuo con aterosclerosis, no se ha podido demostrar un factor causal único.

b.- Estudios de producción de aterosclerosis en animales sometidos a modificaciones nutricionales, ambientales, estresantes o simplemente en su forma de vida.

c.- Estudios fisiopatológicos orgánicos a nivel de la pared arterial y de su endotelio.

De todo esto surgió el concepto de factores de riesgo aterógeno. Para una enfermedad suele definirse como: Condición o característica encontrada con más frecuencia en quienes presentan la enfermedad. Por lo tanto implica casualidad y puede ser correlación estadística, hay así factores conocidos de tipo metabólico (hipertensión arterial, hiperlipidemia) o de forma de vida (obesidad, dieta rica en sodio, grasas, carbohidratos, estrés) o dependientes de la herencia, sexo, raza. (21,19,14)

Según el clásico estudio de Framingham, Mass. E.U. menciona dos tipos de factores de riesgo:

- 1.- Factores Modificables
- a) Mayores
    - Hiperlipoproteinemia( tipo hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia independiente aislada).
    - Hipertension arterial sistémica.
    - Tabaquismo.
    - Diabetes ( intolerancia a carbohidratos )
  - b) Menores
    - Obesidad
    - Sedentarismo
    - Estrés (personal y psicosocial)
    - Uso de anticonceptivos orales
- 2.- Factores no Modificables
- Sexo
  - Edad
  - Herencia.

## 2.5 CLASIFICACIÓN DE HIPERLIPOPROTEINAS

La clasificación de las hiperlipoproteínas:

- a) Fenotípicas
- b) Genéticas

### 2.5.1 a) Clasificación Fenotípica.

Esta basada en el aumento en el suero sanguíneo, la colocación de sus bandas en la ultracentrifugación y en el papel electroforético las hiperlipoproteínas. Esta no presentaría así a una enfermedad determinada, sino a un grupo de trastornos que se caracterizan por una anomalía en el patrón de lipoproteínas.

Se pueden diferenciar cinco grupos, del I al V. El grupo II se divide en los subgrupos A y B. La variedad II es aterógena (frecuente) y la III es rara.

En un individuo normal en ayunas por no menos de 14 hrs, aparecerá una banda de beta-lipoproteínas (LDL) en la porción superior (original) del papel y la otra de alfa (HDL) en la inferior (final). En ocasiones puede dibujarse entre ambas una fina banda adyacente a la beta, que es la pre-beta (VLDL), pero no debe haber una banda Quilomicrones (Q) que estaría arriba o antes de la beta. Este individuo tendría un patrón electroforético señalado, con niveles normales en sangre, de colesterol y triglicéridos y aquellos niveles ANORMALES tendrían patrones electroforéticos alterados en hiperlipoproteinemias (HP) que señalamos a continuación.

1) HP tipo I. Es una hiperlipidemia (Hipertrigliceridemia exógena) o hiperquilomicronemia. Presenta bandas de quilomicrones, pese al ayuno de 14 hrs. El suero muestra capa cremosa superior, es anomalía familiar (rara).

2) HP tipo II . Es una hipercolesterolemia pura ó una hiperlipidemia combinada con leve aumento de triglicéridos . Se caracteriza por una banda aumentada de lipoproteínas beta de baja densidad ( LDL ) . El suero es claro dado que estas LDL cargan básicamente colesterol y pocos triglicéridos , por lo tanto hay elevación de colesterol en el suero. Se ha subdividido en: forma II -A (alto colesterol con TG normales) y la II -B ( incremento de colesterol con leve aumento de TG ). El tipo II -B es de más alto riesgo aterogéno.

3) HP Tipo III . Es una dis-beta lipoproteinemia , se caracteriza por una “banda ancha” en el papel electroforético que abarca una porción beta-(LDL) y la prebeta (VLDL) , por lo que en el suero se encuentra colesterol y TG. Su aspecto es un suero nebuloso ,con ligera capa cremosa sobrenadante es aterógena.

4) HP tipo IV. Es una hipertriglicérimia endógena ó hiperprebeta-lipoproteinemia , hay un aumento de las VLDL y un aumento de los triglicéridos en el suero , tiene este una apariencia nebulosa , el colesterol es normal ó ligeramente aumentado , es un padecimiento secundario por obesidad , diabetes, dieta de carbohidratos.

5 ) HP tipo V. Es una hiperlipidemia mixta , mezcla la variedad I y IV , hay marcada elevación de quilomicrones con VLDL(prebeta) , el suero es alto en triglicéridos y escaso de colesterol . Los TG dan un aspecto nebuloso y con capa cremosa sobrenadante, en el tubo de ensayo. Esquema: 6.7 ( 14 )

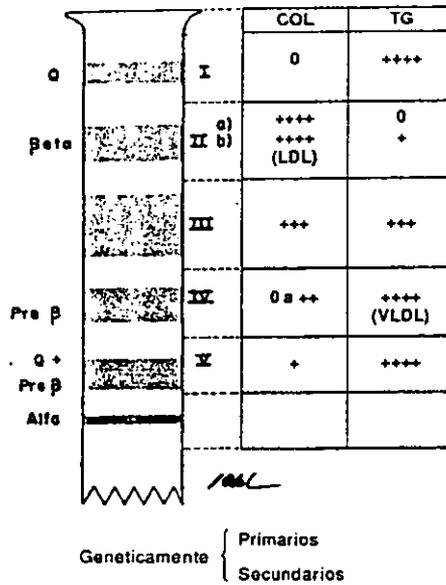


Figura - 6 Hiperlipoproteinemias clasificación fenotípica (Fredrickson)

	Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIB	Tipo III	Tipo IV	Tipo V
Quilomicrones	++++	0	0	0	0	++++
VLDL (prebeta)	0	0	+	+++	++++	++++
LDL (beta)	0	++++	++++	IDL+++	0	0 a +
Triglicéridos	++++	0	+	+++	++++	++++
Colesterol	0	+++	++++	+++	0 a ++	+
COL/TG	0.1	2.6	0.6	0.6	0.6	0.2
HDL	0	0	0	0	0	0
Correlación:	LDL- colesterol (beta) VLDL-triglicéridos (prebeta)					<i>1982</i>

Figura - 7 Clasificación fenotípica de las hiperlipoproteinemias Fredrickson, Levy, Less (OMS)

Una vez presentado este análisis de la Hiperlipoproteíemia ( HP) podemos hacer un estudio más detallado de las diferentes variedades de:

1) Hiperlipoproteíemia tipo I

Nombre común : hipertrigliceridemia exógena ( hiperquilomicronemia )

a) Se define como un trastorno debido a alteración en el metabolismo de las grasas . que originan una riqueza plasmática de partículas de grasa de gran tamaño . son de baja densidad y alto índice de flotación en la ultracentrifugación .

b) Etiopatogenia y diagnóstico diferencial.

En la forma primaria . Hay una deficiencia de la enzima lipasa lipoproteínica . lo que condiciona la falta de depósito de los quilomicrones en los tejidos con el consiguiente cúmulo en la sangre . Por ello . estas grasas de gran tamaño que deberían ser depuradas del suero antes de 12 hrs. no lo hacen . Se observa que la enzima y la apoproteína CII . permite la hidrólisis de triglicéridos a nuevos glicéridos . ac grasos libres y quilomicrone. Los monoglicéridos se difunden al interior de la célula donde son utilizadas en la producción y almacenamiento energético . Los quilomicrones viajan al hígado . donde la apoproteína C de los quilomicrones es reconocida por receptores , por lo tanto los trastornos primarios son : 1) deficiencia de lipasa de lipoproteínas y su inhibición. 2) deficiencia de apo CII.

c) Fisiopatología. Esta grasa abundante , exógena , mal depurada , infiltra los órganos , hígado , bazo , piel ( xantomas eruptivo ) , puede causar una isquemia abdominal visible a la exploración física.

d ) Cuadro Clínico. Se presenta en la niñez y raramente en el adulto. Es un padecimiento poco común ,hay presencia de xantomas eruptiva en, barba, orejas y paladar .

e ) Diagnóstico del laboratorio . El plasma es cremoso, con porción grasa sobre-nadante, baja actividad de la lipasa de las lipoproteínas, presenta aumento de quilomicrones, colesterol normal, aumento de triglicéridos , la relación col/tg =0.1. los HDL son normales.

f ) Tratamiento. Restricción de grasas exógenas. mediante dietas que tengan menos de 30g/al día. Utilización de triglicéridos con ácidos grasos de cadena corta para no formar quilomicrones. No existen fármacos eficaces para este padecimiento.

## 2 ) Hiperlipoproteinemia Tipo II.

Nombre común: Hiperbetalipoproteinemia. En II-A (hipercolesterolemia), en II-B (hiperlipidemia combinada), las dos se conocen como hiperbetalipoproteinemia.

a) Se define como: Un trastorno debido a la alteración en el metabolismo de las grasas, originando una alta concentración plasmática de lipoproteínas beta de baja densidad, con índice de flotación (SF). 20, 100, 400 (LDL). Es aterógena por su alto contenido de colesterol.

b) Etiopatogenia y Diagnóstico diferencial.

En la forma primaria destacan la hipercolesterolemia familiar II (A y B ) se presentan anormalidades de los receptores de LDL, concentrados básicamente a nivel hepático, con acumulación sanguínea de partículas de LDL (transmisión genética es dominante).

La hipercolesterolemia poligénica presenta un defecto primario mal conocido de transmisión genética. La hiperlipidemia familiar combinada tiene una transmisión genética dominante, presenta un riesgo de aterosclerosis muy elevado.

En la forma secundaria el defecto de receptores LDL puede ser genético adquirido en dietas portadoras de alto contenido de colesterol, alcoholismo, estrés emocional y otros.

c) Fisiopatología. Los trastornos están en base a la génesis de la aterosclerosis. En la piel producen xantomas.

d) Cuadro clínico. Se presenta en la aterosclerosis y la xantomatosis, la forma homocigota presenta infarto de miocardio, lesiones cutáneas en rodillas, codos, párpados, arco corneal infantil o juvenil.

e) Diagnóstico de Laboratorio. En la forma II- A el plasma es claro, hay aumento de LDL beta, colesterol alto, triglicéridos normales, la relación  $col/tg=2.6$ , las HDL normales. La forma II- B presenta aumento de LDL beta, colesterol alto, triglicéridos altos, relación  $col/tg=0.6$  y HDL normales.

f) Tratamiento. La dieta debe ser baja en colesterol, para la variedad II-A se utilizan resinas de intercambio iónico, y en la variedad II B se utilizan resinas con fibratos (bezafibrato).

### 3) Hiperlipoproteinemia Tipo III

Nombre común : Dis-betalipoproteinemia o hipercolesterolemia.

a) Se define como una alteración en el metabolismo de grasas, se caracteriza por una abundante cantidad de beta-lipoproteínas (LDL), se extiende hasta la zona de pre-beta (VLDL).

b) Etiopatogenia y diagnóstico.

En la forma primaria hay una deficiencia de lipasa hepática, con acumulación de restos de (VLDL), colesterol, TG aumentados.

c) Fisiopatología. Hay acumulación de VLDL , es aterógena y produce xantomas tuberosos, palmares y arco senil (adultos).

d) Diagnóstico de laboratorio. El suero es nebuloso y opalescente , en ultracentrifugación y electroferesis , habrá en papel el fenómeno de "beta ancha" y aumento de IDL (intermedia), colesterol elevado, triglicérido elevado. relación col/tg = 0.6 , las HDL son normales.

f) Tratamiento . Similar al tipo II , estas corresponden al tipo cloriblastos que se normalizan en pocos días, sensible a los hidratos de carbono, dieta en colesterol hasta 300mg/día.

#### 4) Hiperlipoproteinemia Tipo IV

Nombre común : Hipertrigliceridemia endógena (Hiperprebeta-lipoproteinemia)

a) Concepto. Es una alteración en el metabolismo de las grasas , que se caracteriza por una abundante riqueza plasmática de VLDL .

b) Fisiopatología. Es dermatropa , con xantomas eruptivo , colesterol normal, localizada en piel huesos , hígado y bazo.

c) Diagnóstico de laboratorio. El suero es turbio , incremento en las VLDL , colesterol normal ó aumentado, triglicérido aumentados , relación col/tr = 0.6, HDL normales.

d) Tratamiento. Se habla de dietas , fármacos, ejercicio físico (aeróbico) con disminución de los niveles de triglicéricos. Entre los fármacos están los fibratos y dietas bajas de calorías y carbohidratos.

### 5) Hiperlipoproteinemia Tipo V

Nombre común : Hiperlipidemia mixta.

a) Se define como una alteración del metabolismo de las grasas , presentando una combinación en su patrón electroforético de hiperlipidemia tipo T y tipo IV . Existe un aumento de los Quilomicrones y pre-beta VLDL y elevación de colesterol y triglicéridos.

b) Fisiopatología . Es dermatopica, produce xantomatosis eruptivo , dolor abdominal.

c) Diagnóstico del laboratorio. mezcla tipo T y IV , plasma es lechoso de capa cremosa sobrenadante y turbia , presenta aumento de quilomicrones, ligero aumento de LDL , colesterol menor , triglicéridos aumentados , relación col/tr = 0.2 , HDL (alfa) normal.

d) Tratamiento. Para el tipo I (disminución de grasas en la dieta) y para el tipo IV disminución de carbohidratos , con aumento de ingestión de proteínas, suprimir las bebidas alcohólicas. ( 14 ).

### 2.5.2 b.- Clasificación Genética.

Se han estudiado muchas familias con diversos tipos de ( H P ) que han llevado al conocimiento de formas de transmisión genética de entidades bien definidas, podemos clasificarla en dos:

1.- Hipercolesterolemia familiar. Tiene un patrón de proteínas II ( A y B ), con transmisión autosómica dominante, donde el defecto primario es anormal del receptor de LDL. En esta enfermedad se ha clonado más de una docena de genes mutantes de los receptores de LDL, siendo las más frecuentes y aterógenas ( 1/1000 casos ).

2.- Hipercolesterolemia Poligénica. Presenta un patrón tipo II ( A y B ), con transmisión genética poligénica, aquí las alteraciones genéticas casuales son dos: Las monogénicas, que están gobernadas por un gen mutante único. Las poligénicas en donde hay agregación familiar de transmisión hereditaria. Son trastornos multifactoriales, que ocurren en varios miembros de las familias y depende de la interacción de genes múltiples. ( 14, 19 )

### 3 COLESTEROL

#### 3.1 ESTRUCTURA Y PROPIEDADES

Es el principal "esterol" del cuerpo humano , y el componente estructural de las membranas celulares , lipoproteínas plasmáticas .A partir de este son sintetizados los ácidos biliares y las hormonas esteroides , cualquier anomalía en su metabolismo ó transporte , se relaciona con el desarrollo de aterosclerosis ( endurecimiento arterial que desemboca en infarto del miocardio).

Circula en la sangre unido a otras grasas siendo el producto graso circulante en el plasma , su concentración es un buen reflejo de la cantidad de beta- lipoproteína (LDL) la mas aterógena , se ha empleado como índice de mayor evidencia como de aterosclerosis , siendo la mejor prueba para detectar hiperlipidemia y cardiopatía coronaria.

El colesterol es el principal esteroide de los tejidos humanos , tiene una cadena hidrocarbonada de ocho átomos de carbono del 20 a 27 , como una continuación del núcleo esteroideo. Una parte del colesterol presente en el hombre está esterificado , los alimentos derivados de productos animales contienen colesterol y en forma de ésteres de colesterol ( oleato , linoleato ) están presentes en las lipoproteínas plasmáticas e hígado .

Aproximadamente el 10 % de colesterol total de las lipoproteínas de baja densidad ( LDL ) y el 90% del colesterol total de las lipoproteínas de alta densidad ( HDL ) se encuentran en forma de ésteres de colesterol . Estos ésteres se acumulan en las paredes arteriales de las lesiones ateroscleróticas. son lípidos no polares y se almacenan en los tejidos , no se intercambian fácilmente entre las membranas celulares y lipoproteínas plasmáticas. Figura -8. ( 34).

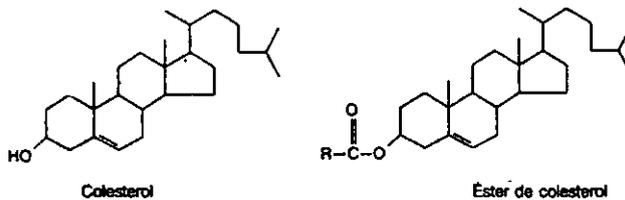


Figura - 8

### 3.1.1 LIPOPROTEINAS "índice de flotación"

El colesterol puede ser cuantificado en su forma libre (100- 250 mg %) o combinada a ácidos grasos o en forma esterificada (150-200 mg % ), siendo este un índice indicador de las beta-lipoproteínas que son la fracción aterógena . De esta manera el plasma normal en ayunas contiene entre 250 y 900 mg % de grasa en forma de lipoproteínas .

Es posible separar e identificar los componentes lípidos del plasma por ultracentrifugación (densidad de flotación) , electroforesis en papel o agarosagel ( desplazamiento en campo eléctrico), si el plasma se centrifuga ( índice de flotación ) a 100.000 veces la acción de la gravedad, se logra una separación por capas del complejo lipoproteico, debido a diferente velocidad migratoria , de la cúspide al fondo del tubo de ensaye.

1) En la capa mas superficial , se encuentran grasas de gran tamaño de muy baja densidad o alto índice de flotación , se cuantifica en unidades "Svedberg" de flotación (SF) , estas grasas recién absorbidas del intestino son utilizadas y fragmentadas por hidrólisis, de esta grasa el 98% es pura y el 2% es proteína ( globulina ) , de la grasa el 86% son triglicérido y el resto fosfolípidos y colesterol. Siendo estos los llamados "QUILOMICRONES", que son triglicéridos exógenos.

2) En la capa media , hay lipoproteínas de menor tamaño y muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL) , con índice de flotación intermedio . Se forman bandas donde la cantidad de grasa es de 85-98 % por un aumento de proteínas . Los triglicéridos van en descenso y el colesterol llega a un máximo , son importantes por ser aterógenas, hay globulinas pre- beta y beta o LDL.

3) En la capa subinferior . hay grasas de menor tamaño de "alta densidad" (HDL) , unidas a alfa-globulinas.

4) La capa inferior , todo es proteína 90% (albúmina) y 10% grasa en forma de fosfolípidos y ácidos grasos no saturados o libres. Figura 10 (14).

**LIPOPROTEINAS "índice de flotación"**

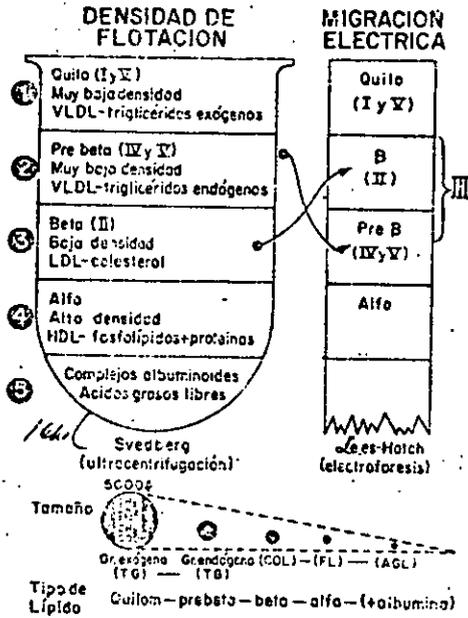


Figura - 10

## 3.2 SINTESIS

### 3.2.1 Síntesis exógena.

Los alimentos derivados de productos animales contienen colesterol y otra parte de ésteres de colesterol , ingresan por ingestión exógena ( 200-800 mg/ día ò 0.3g / día) llevandose a cabo los siguientes pasos :

a.- Incorporación en micelas que contienen ácidos biliares , donde se lleva a cabo la emulsión por ser el colesterol poco soluble en el quimo ( medio acuoso en el intestino)

b.- El colesterol esterificado es hidrolizado por una enzima la " colesterol esterasa" (dentro de la micela) , donde es absorbido al interior de la mucosa intestinal y convertido en ésteres de colesterol (yeyuno).

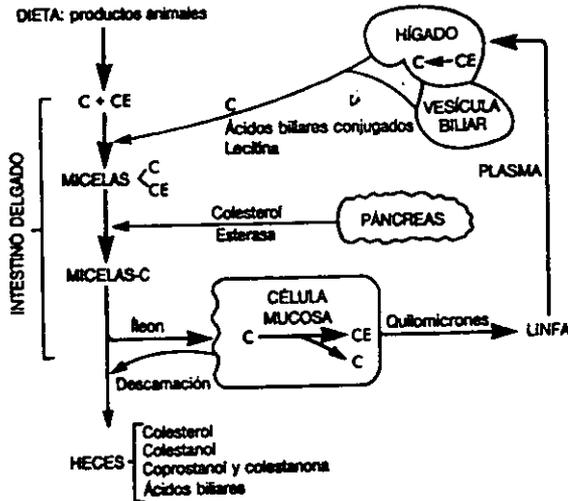
c.-Estos ésteres y colesterol no esterificado , son incorporados en grandes partículas lipoproteicas (quilomicrones) y liberadas en la linfa al plasma a través del conducto torácico . El colesterol se deposita en los tejidos del hígado .

d.- El colesterol se excreta en las heces fecales, pasa del hígado al intestino con la bilis ,en el intestino una parte del colesterol es transformado por las enzimas de las bacterias intestinales en esteroides neutros . Y otra parte de colesterol es excretado en las heces.

e.- La regulación de ácidos biliares (biosíntesis) esta dada por la cantidad que vuelve del intestino al hígado , siendo la zona intestinal de reabsorción el " ileon distal", el llamado ciclo enterohepático , importante en el tratamiento de la hipercolesterolemia , al poder interrumpir mediante la ingestión de resinas de intercambio ionico (evitan el regreso) ò la eliminación quirúrgica de un segmento del ileon distal.

La secreción de bilis desde el hígado y el vaciamiento de la vesícula biliar son procesos sometidos a control hormonal ( hepatocromina) esta hormona es sintetizada en el intestino y liberada cuando la comida parcialmente digerida pasa del estómago al duodeno . Figura -11 (34) .

Figura - 11 descomposición. C, colesterol; CE, ésteres de colesterol.



### 3.2.2 Síntesis endógena.

El hígado es un gran formador intraorgánico del colesterol y cuya síntesis le permite tener un cúmulo, la ruta de síntesis de los isoprenoides se dividen en tres etapas:

a.- En la primera etapa que tiene lugar en el citosol el acetil CoA es convertida a 3-Hidroxi-3-metilglutarilCoA (HMG CoA). Figura -12

b.- En la segunda etapa, el HMG CoA es convertido a escualeno pasando por mavelonato. Donde el grupo tioéster es convertido a un alcohol. Utiliza además como agente reductor NADPH y catalizada por la HMG CoA reductasa ligada al retículo endoplasmático siendo "el paso limitante de la velocidad de la síntesis del colesterol". Figura - 13 (34).

Primera etapa de la biosíntesis del colesterol. En esta secuencia de reacciones, el acetil CoA es convertido en HMGCoA.

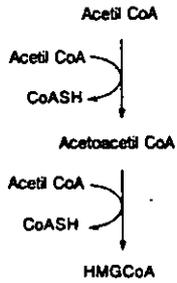
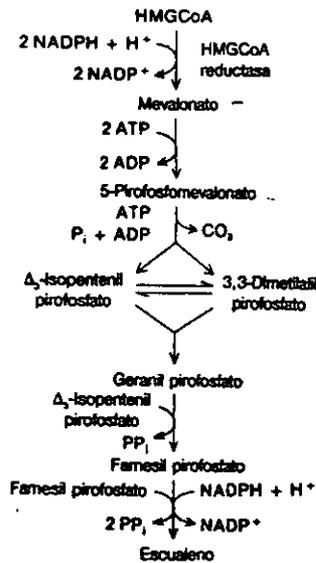
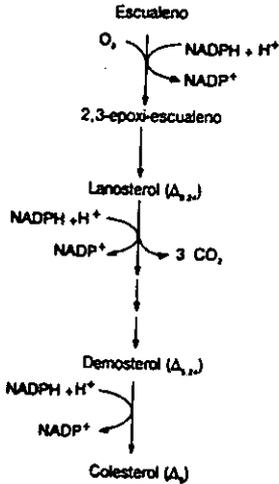


Figura - 12

Segunda etapa de la biosíntesis del colesterol. Esta secuencia de reacciones implica la conversión de la HMGCoA en escualeno.

Figura - 13





Tercera etapa en la síntesis del colesterol. En esta serie de reacciones, el escualeno se convierte en los intermediarios cíclicos, que finalmente se transforman en colesterol. Estas reacciones se producen mientras los intermediarios están unidos a la proteína transportadora de esteroides.

Figura 14

### 3.3. DIAGNOSTICO Y TERAPÉUTICA.

#### 3.3.1 g) Examen Integral.

El paciente será examinado por el médico , el cual elaborara su historia clínica , haciendo énfasis sobre todo en los antecedentes familiares de aterosclerosis , edad, sexo, síntomas de hiperlipidemia , hipertensión arterial , diabetes,obesidad, sedentarismo, estres. Una exploración física en busca de arco corneal xantomas, tensión arterial , peso alto y otros. Los exámenes del laboratorio incluyen , química sanguínea perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos) , electrocardiogramas y radiografías del tórax. Figura -15 {34}

#### 3.3.2 b) Examen de sangre.

En la extracción de sangre para el estudio de colesterol y triglicéridos , se deben tener precauciones que repercutiran en dar cifras lo más reales posibles ,siguiendo las siguientes indicaciones:



Fig. 15a. — Pronunciados xan-  
tomas palpebrales y arco lipóideo  
corneal.

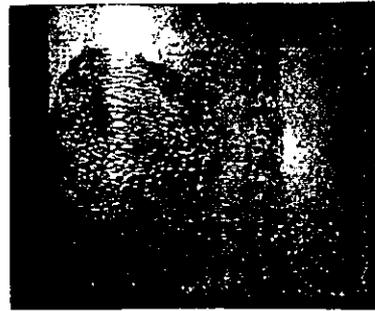


Fig. 15a. — Depósito de material xantomatoso en las bolsas sinoviales dilatadas a modo de sacos en la región del codo. La piel situada por encima contiene xantomas intracutáneos, aplanados, con superficie relativamente lisa.

Fig. 15b — Fotografía de toda la parte posterior del cuerpo. (Obsérvese la disposición simétrica de los xantomas).

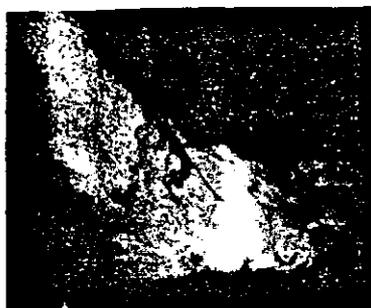
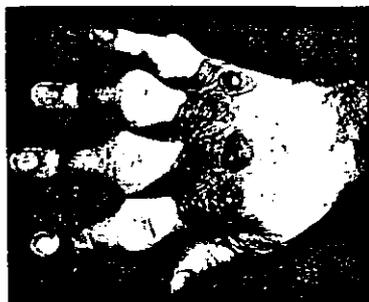


Fig. 15c. — Ampliación de las articulaciones medias de los dedos por inclusión de material xantomatoso en las cápsulas articulares y tendones. 2 xantomas nodulares intracutáneos y extensos xantomas intracutáneos applanados sobre la cara de extensión de las articulaciones digitales y de la muñeca.

Fig. 15d. — Xantomas cárdneos y tendinosos en la región del pie (en parte extirpados quirúrgicamente).

1.- Presentarse en ayunas para la toma de sangre , al menos 14-16 hr. después de su última comida ( cuantificación de triglicéridos ).

2.- Estar en peso estable .

3.- Estar libre de padecimientos agudos y de cualquier forma de estrés .

4.- Presentarse sin tomar fármacos , que influyan en el metabolismo lipido ( anavulatorios) .

5.- No haber ingerido bebidas alcohólicas, al menos 48 hr previas.

6.- El estudio electroforético del plasma , solo se aplicara cuando se tenga sospechas de una hiperlipidemia familiar .

7.- El estudio de ultracentrifugación , será restringido y especialmente dirigido para diferenciar el tipo IIb del tipo III.

### **3.3.3 c). CIFRAS NORMALES Y ANORMALES**

Para poder definir los limites , hay que considerar si el sujeto en estudio tiene niveles elevados de colesterol ó triglicéridos , sus fracciones LDL-col ,HDL-col, el sexo y la edad.

Siendo los limites óptimos **NORMALES**:

Colesterol : menores de 200 mg /dl

Triglicéridos : menores de 200 mg /dl

Siendo los limites **ANORMALES** :

Colesterol : mayores de 200 mg / dl

Triglicéridos mayores de 260 mg / dl

Se recomienda determinar el colesterol total , de todos los adultos mayores de veinte años de edad si :

- El nivel inicial es menor de 200 mg /dl , debe hacerse cada cinco años.
- Los valores iniciales están entre 200 - 239 mg / dl , se repiten los estudios cada uno a dos años.
- Los valores iniciales son mayores de 240 mg / dl , se deberá hacer un estudio mas detallado de las lipoproteinas.

Para detectar hipertensión , se recomienda medir la presión arterial a todos los pacientes mayores de 18 años de edad . Si :

La tensión sistólica es mayor o igual 140 mm Hg

La tensión diastólica es menor o igual 90 mm Hg

El tratamiento debe comenzar con la modificación del modo de vida como , ejercicios , pérdida de peso , alimentación y si se justifica el uso de medicamentos.

La medición correcta del colesterol plasmático , se realiza simultáneamente con la determinación de la cifra de triglicéridos (ayuno previo de 12 hr ) y de colesterol de HDL y con estos se mide el LDL-col , ya que es factor causal del desarrollo de aterosclerosis . Siendo este mas confiable para la evaluación del riesgo , en comparación con una sola determinación de colesterol total en el plasma . ( 34 ).

Se utiliza en los laboratorios para calcular el LDL-col , la formula de FRIEDWALD.

$$\text{LDL-col (m mol / l)} = \frac{\text{col-TG} - \text{HDL-col}}{2.2}$$

### 3.4. FÁRMACOS EN HIPERLIPOPROTEINEMIA

Los fármacos útiles para descender el colesterol , pueden clasificarse como :

- a) Disminuyen la absorción del colesterol exógeno ò endógeno ( resinas ).
- b) Incrementan su transporte depuración- catabolica ( fibratos, dextrotiroxina )
- c) Inhiben su síntesis ( ac. nicotínico, inhibidores de HMG- CoA reductasa )

#### 3.4.1 a) Resinas de intercambio aniónico.

Son resinas fijadoras de ácidos biliares , no son absorbidas en el tracto gastrointestinal ,siendo utilizados en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia .

Se encuentra la colestiramina ( Questan ) y el colestipol ( Colestid ) , son diferentes , hay similitud en mecanismos de acción y efectos secundarios.

Química : La colestiramina es el cloruro de una resina básica de intercambio aniónico. Los sitios de intercambio iónico son proporcionados por grupos trimetilbenzilamonio unidos a un gran copolimero de estireno y divinilbenceno.

El peso molecular polimérico promedio es de 10 . La fórmula estructural de la colestiramina es : fig. 1 , Otra resina el clorhidrato de colestipol , es un copolimero de dietil pentamina y epíclorhidrina . su fórmula estructural .Figura 1 y 2.

Estos agentes son hidrófilos pero insolubles en agua . No son afectados por las enzimas digestivas , permanecen inalterados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos.

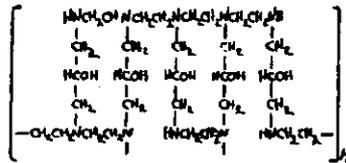


Figura - 1 Colestipol

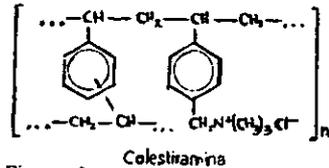


Figura - 2 Colestiramina

- **Indicados**, ante el aumento de LDL (tipo IIa) son eficaces ya que las disminuye 25-35 % de sus niveles de base y reducción de colesterol, no modifican las HDL.

- **Mecanismo de acción**, son resinas de intercambio aniónico, que una vez ingerida (polvo) no se absorben y unidas a los ácidos biliares evitan su resorción a nivel del intestino, aumentando así la excreción por vía fecal.

- **Dosis**, siendo de colestiramina (4 g/ sobre) y de colestipol (5 g/ sobre).

- **Efectos colaterales**: estreñimiento, interferencia con la absorción de vitaminas, medicamentos (20, 22)

### 3.4.2 b) Fibratos.

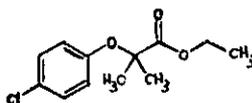
En los estudios realizados con ratas (Thorpe y Waring, 1962), encontraron una serie de ácidos ariloisobutíricos que eran efectivos en la reducción de concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol.

El clorofibrato, fue empleado en el tratamiento de hipertriglicéridemia siendo su uso muy limitado, ya que no ha resultado efectivo para la prevención de la aterosclerosis y con aumento de efectos adversos latentes. El gemfibrozil se utiliza en EE.UU y en Europa desde 1970, el fenofibrato se prescribe en Europa ampliamente (Brown, 1987).

**Química.** El clorfibrato, éster etílico del ac. p- cloro fenoxiisobutírico, es el prototipo de los ácidos fibrícos. Las fórmulas estructurales están relacionadas, siendo más potentes el gemfibrasil, el fenofibrato y el bezafibrato que se usan en dosis menores que el propio clorfibrato.

Estos están indicados ante aumentos de las VLDL (hipertriglicéridemia) por lo que son eficaces al disminuirlas.

1) Clorfibratos (Atromid):



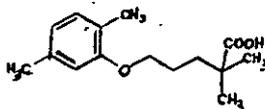
**Indicaciones:** Disminuye triglicéridos de VLDL (beta) y se utiliza en las variedades II, IV y la V, aumentan las HDL.

**Mecanismo de acción:** Es la disminución de la síntesis hepática de las VLDL hay un aumento en su depuración ante el incremento de la actividad de lipasa de la lipoproteína, al disminuir la síntesis hepática de VLDL se aumenta la excreción de colesterol, bilis y heces.

**Efectos colaterales:** Malestares gastrointestinales (diarrea, náuseas), erupción cutánea, visión borrosa, anemia. (20,22)

**Dosis:** Es de 1g dos veces al día, su eficacia en la variedad II, está en reducir las cifras de LDL en (5 a 10%), la tolerancia es buena, aunque hay trastornos gastrointestinales (náuseas), estimulación del apetito con aumento del peso

## 2) Gemfibrozil ( Lopid ):

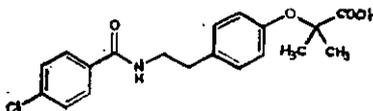


**Indicaciones :** Tiene semejanzas químicas con el clofibrato, indicado ante el aumento de VLDL , ya que los reduce de manera considerable , con descenso de las cifras de triglicéridos de ( 40 a 50 % ) en la variedad IV, reduce las LDL ( 5 a 10 % ) de las cifras basales , pero en otras las eleva aumentando la HDL usada en las variedades II a , IV.

**Mecanismo de acción :** No es bien conocido , se cree que si se reduce la liberación de ácidos grasos libres ( tejido adiposo ) , se reduce la síntesis de VLDL en el Hígado.

**Dosis :** 600 mg dos veces al día , aunque es tolerado produce trastornos gastrointestinales falta por conocer a largo plaza sus efectos . Es considerado para casos como hipertriglicéridos con menos efectos adversos que el clofibrato. ( 20,22 )

## 3) Bezafibrato ( Bezalip ).

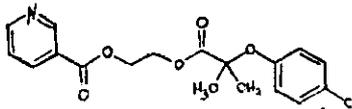


**Indicaciones :** Químicamente relacionado con los anteriores , esta indicado ante aumentos de VLDL y hiperlipidemia de tipo III, IV , V, con descensos de cifras 40% , Hay disminución moderada de LDL del hipercolesterolémico aumento de HDL.

**Mecanismo de acción:** Aumento en la depuración de VLDL

**Dosis:** De 200 mg tres veces al día, es bien tolerado aunque puede producir molestias gastrointestinales leves. ( 22, 18 )

4) Etofibrato (Tricerol).



**Indicaciones:** Para casos donde conviene el descenso de VLDL y de LDL ( menor de 15% del colesterol en tipo II ). Hay aumento de 20% de las HDL

**Mecanismo de acción:** Igual al del clofibrato.

**Dosis:** 300 mg tres veces al día.

**Efectos:** Indeseables por la mezcla de los propios del ácido nicotínico y las del clofibrato (molestias digestivas) .(22)

### Dextrotiroxina

Este dextroisómero de la hormona tiroidea ( dextrotiroxina ) es un hipocolesterolemizante eficaz, aunque restringido por sus efectos adversos.

**Indicaciones:** Ante aumentos de LDL ( ya que las disminuye ) así como las HDL.

**Mecanismo de acción** : Aumento en la conversión de colesterol en ácidos biliares ( depuración ) , así como en la captación de LDL a nivel hepático .

**Dosis** : Se inicia con 2 mg / día . aumentándose a través de meses hasta cifras de 4 a 8 mg/día.

### 3.4.3 c) Inhibidores de HMG-CoA reductasa

#### 1.- Ac. Nicotínico (Niacina )

**Indicaciones** : Ante el aumento de LDL ( Hipercolesterolemia ) y VLDL ( Hipertriglicéridemia ) ya que son eficaces para disminuir ambos elementos y aumentar las HDL.

**Mecanismo de acción** : Disminuye la secreción hepática de VLDL , ya que reduce la liberación de los ácidos grasos libres del tejido adiposo , con lo que disminuyen los sustratos para la síntesis hepática de VLDL y apo B . Ocasionando la disminución en el plasma de la LDL.

**Dosis** : Es alta . de 3 a 6 g/ día . los síntomas aparecen a la media hora de la ingestión del fármaco.

**Sus efectos** : Aun cuando se comience con dosis pequeñas ( 100 mg/ día ) para llegar en meses a aquellas dosis, aparecen molestias digestivas , urticaria, rubor facial . en un tratamiento de años . Activa una úlcera péptica con sangrado.

#### 2.- Lovastatina o mevilonina ( Mevacor )

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa .

Con el desarrollo en el tratamiento de la hipercolesterolemia, se han introducido una nueva clase de derivados de inhibidores de HMG- CoA reductasa, la enzima que controla la biosíntesis de colesterol (reducción de los LDL-C ).

En el hombre se han estudiado cuatro inhibidores . La mevastatina que fue aislada a partir de cultivos de *Penicillium* y demostro que inhibía la síntesis de colesterol en cultivos de células humanas (Brown y col..1978 ).

Varios años más tarde ( Merck Shap and Dohme Research y Endo ) aislaron un compuesto relacionado al anterior , la lovastatina a partir de cultivos de *Aspergillus* y *Monascus* ( monacolina K ). Se dispone de varias versiones modificadas de estos compuestos , pravastatina, simvastatina . ( 20 )

A últimas fechas se han estudiado un grupo de compuestos , que inhiben la biosíntesis del colesterol , entre estos están : mevastatina ( Sankyo ) , pravastatina ( Sankyo-Squibb ) , lovastatina ( Merck ) y simvastatina ( Merck ) , siendo estas dos últimas con más experiencia clínica internacional.

Química: Contiene en su estructura un anillo hexahidronaftaleno con dos apéndices un éster metilbutirato y un ácido hidroxilo , que puede formar un anillo lactona de seis miembros . El ácido hidroxilo es análogo estructural al intermedio semirreducido de la reacción de HMG-CoA reductasa.

Todos los inhibidores actúan como análogos , la lovastatina y la simvastatina se administran como profármacos en la forma lactona , el ciclo lactona es abierto en el hígado por hidrólisis química ó enzimática , generando un inhibidor activo. fig. 1 . ( 20 )

Indicaciones: Para el hipercolesterolemico, ya que con su uso hay descenso del colesterol sérico de LDL ( 25-40% ) con relación a sus cifras basales , aumento de HDL de 5-10% .

Mecanismo de acción: Interrupción de la biosíntesis del colesterol en sus etapas iniciales , durante su paso a mevalonato ( inhibición de HMG-CoA reductasa ) de esta forma se reduce la síntesis y secreción de LDL e incrementa la actividad de los receptores de LDL en el hígado. Esquema:3.8.

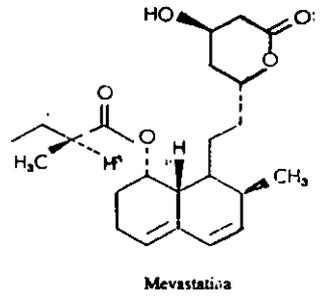
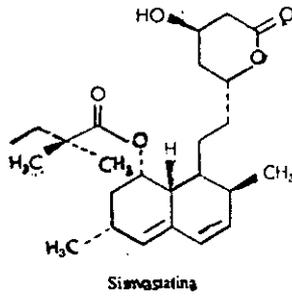
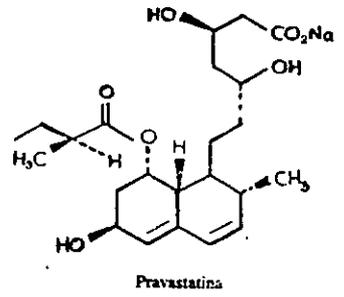
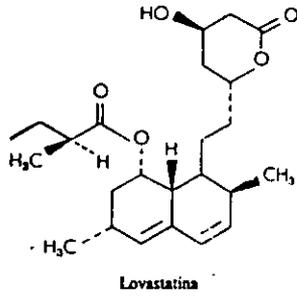
En la hipercolesterolemia familiar ( homocigotos ) los cuales carecen de receptores de LDL , hay descenso de colesterol de ( 6- 29% ) por inhibición de HMG-CoA reductasa. Los heterocigotos , producen disminución de colesterol total y del colesterol LDL ( 25- 35% ) con aumento de colesterol-HDL .

Dosis: 20 mg/ día .

Sus efectos: Son leves sus reacciones secundarias , si se les compara con otros , ( insomnio, trastornos gastrointestinales ,diarrea). ( 22 )

*Fórmulas estructurales de inhibidores de la HMG CoA reductasa*

Figura - 3



## **4 POLICOSANOL PPG- 5**

### **4.1 Bosquejo histórico.**

El policosanol , es una mezcla natural de alcoholes alifáticos primarios , aislados y purificados a partir de la caña de azúcar (Saccharum Officinarum,L ), de alto peso molecular. Su componente fundamental es el 1-octacosanol y otros alcoholes presentes en la mezcla , seguido de 1- triacotanol , 1- hexacosanol , 1- heptacosanol , 1-nonacosanol , todos estos en menor cantidad. (24, 3, 1).

### **4.2 Clasificación terapéutica.**

La hipercolesterolemia , asociada a una elevación de los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis y de sus principales complicaciones.

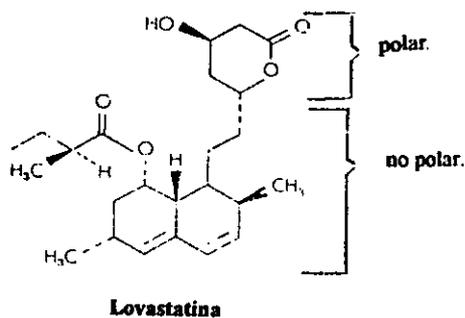
En ensayos clínicos de larga duración , realizados en el policosanol ( hipercolesterolemizante ) aporta beneficios significativos en la protección de la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Se le clasifica como :

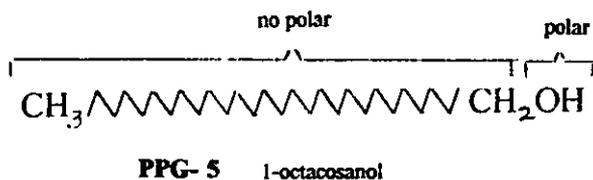
**Agente Hipercolesterolemizante (36)**



La estructura química del PPG-5 ( 1- octacosanol ) de peso molecular alto es un alcohol alifático con características no polares y polares. Las estructuras como se puede apreciar en el esquema número uno del PPG-5 y la lovastatina, hay una semejanza por sus cadenas largas y sus polaridades, esta a pesar de ser muy pequeña, puede ser de gran importancia. Esquema 1 y 2.



Esquema 1



Esquema 2

#### 4.4 Efectos hipercolesterolemizantes.

##### 4.4.1 Efectos en conejos normocolesterolemicos.

Los autores ( Arruzabala, M:L., Carbajal, D.. ) en los estudios referentes al efecto del policosanol sobre el perfil lipidico de conejos Nueva Zelandia normocolesterolemicos, al administrar oralmente el policosanol ( 5 mg / Kg /día ), por cuatro semanas , provocò una disminuciòn significativa de los niveles sèricos de colesterol , triglicèridos y LDL.

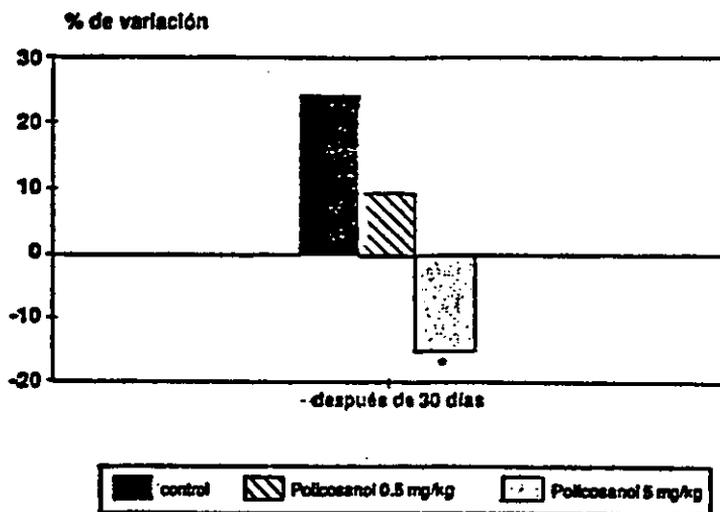
Durante el tratamiento , los animales se mantuvieron ingiriendo una dieta convencional de (150 g / conejo / día ) . Su dieta consiste en : grasa bruta ( 3.47% ) , fibra bruta ( 14.51% ) , proteina bruta ( 16.68% ) , carbohidratos totales ( 60.22 ) , fòsforo ( 0.53% ) , humedad ( 12.50% ) y pH ( 5.3)

El contenido de colesterol hepático de los animales tratados resulto significativamente menor que el de los controles , así como un decremento en los valores de triglicèrido y fosfolipidos en hígado y suero.

En un análisis estadístico , la comparaciòn entre animales controles y tratados de los valores absolutos de lipidos y lipoproteinas, así como sus cambios en el tiempo se realizo mediante un test de U de Mann Whitney.

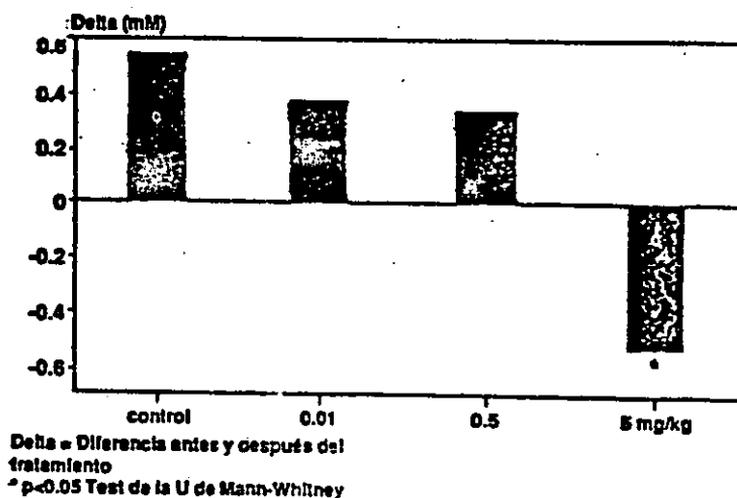
Estos resultados indican que la reducciòn de colesterol sèrico , producida por el tratamiento , se relaciona fundamentalmente con una reducciòn de triglicèridos y por consiguiente del colesterol unido a las lipoproteinas de muy baja densidad (VDLD-C) . ( 1 ) . Fig. 1 y 2.

Figura - 1 Efecto del Policosanol sobre los niveles de colesterol en suero de conejos



\*  $p < 0.05$  Test de la U de Mann Whitney

**Gráfico 4**  
Efecto del Policosanol sobre los cambios de la LDL-C en suero de conejos



#### 4.4.2 Efectos sobre conejos con hipercolesterolemia endógena.

Se investigaron los efectos del policosanol sobre la hipercolesterolemia endógena ( Kroon A.) ( Haan K.M , et al , 1982 ) , que se induce en conejo mediante una dieta libre de grasas y rica en caseína . en virtud de la síntesis exacerbada de colesterol, Ha descrito que en este modelo existe una reducción del número de receptores hepáticos a las LDL, lo que conlleva a una disminución de la velocidad catabólica de las LDL y aumento de los niveles séricos .

Con esta experiencia , se constató que el incremento de las LDL-C y del colesterol total en los animales tratados durante 30 días con policosanol ( 25, 50 mg/Kg ) fue significativamente menor que en los controles . ( 1, 24 ) Fig. 2

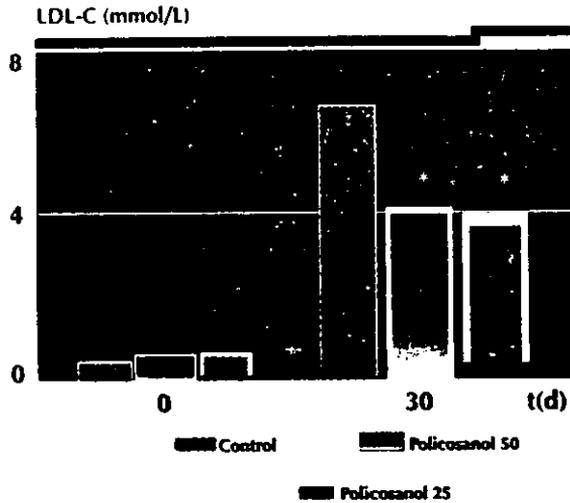


Figura - 2 Efecto de policosanol sobre el incremento de LDL-C en suero de conejos con hipercolesterolemia inducida por dieta en caseína. \* p < 0.05

#### 4.5 Mecanismo de acción del policosanol.

En investigaciones del mecanismo de acción del policosanol ( Menéndez R., Fraga V. et al 1992 ) en sus artículos sugieren que debido a sus propiedades hipercolesterolemizantes, la administración oral a ratas normocolesterolemicas durante 30 días a dosis de 250,500 mg / Kg. y 1 g/ Kg. Redujo significativamente la incorporación relativa de  $C^{14}$  en el colesterol libre hepático en ratón inyectadas previamente con acetato-  $C^{14}$ , sin que se afectara la incorporación porcentual de radioactividad en otros lípidos .

Sin embargo , el tratamiento con policosanol no inhibió la incorporación de radioactividad en el colesterol libre hepático a partir del mavelónico-  $C^{14}$  . Estos resultados sugieren que el tratamiento oral con policosanol inhibe la síntesis de colesterol hepático en algún punto anterior a la acción de la mavelonato quinasa y posterior a la utilización del acetato.

De esta forma , una acción inhibitoria del policosanol a nivel de la coenzima HMG-Co A reductasa no puede descartarse. ( 24 ) Fig. 3 y 4.

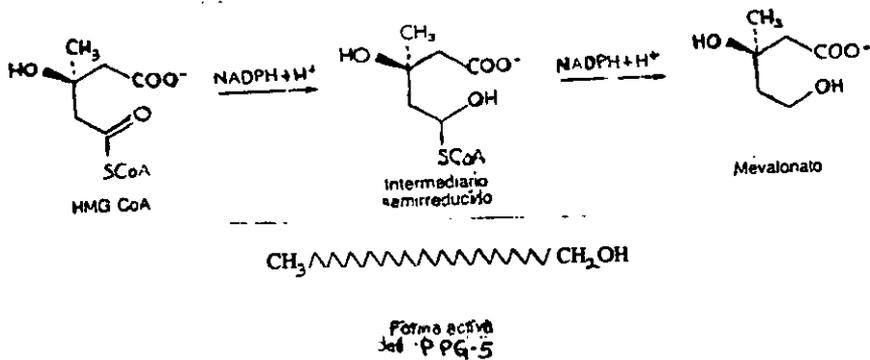


Figura - 2 Conversión de HMG CoA a mevalonato por la HMG CoA reductasa.

La HMG CoA es reducida en dos etapas por dos moléculas del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) reducido formando mevalonato. El intermediario PPG-5 es un análogo estructural de la forma activa de la lovastatina.

TABLA 1. INCORPORACION RELATIVA DE RADIOACTIVIDAD <sup>14</sup>C A PARTIR DE ACETATO-  
<sup>14</sup>C EN LOS LIPIDOS HEPATICOS DE RATAS CONTROLES Y TRATADAS CON DIFERENTES  
 DOSIS DE POLICOSANOL DURANTE 1 MES

Tipo de lipido	Tratamiento		
	Control	50 mg/kg	150 mg/kg
Fosfolipidos	46,20 ± 4,30	52,75 ± 4,70	52,08 ± 6,13
Colesterol	22,72 ± 3,38	18,95 ± 1,90	18,60 ± 1,90
Acidos grasos	3,91 ± 0,75	4,16 ± 0,83	3,23 ± 0,89
Triglicéridos	22,71 ± 1,88	19,70 ± 2,01	21,16 ± 5,48
Ésteres de colesterol	4,66 ± 1,02	3,69 ± 1,08	3,89 ± 1,46
	250 mg/kg	500 mg/kg	1 g/kg
Fosfolipidos	52,34 ± 4,29	49,83 ± 3,23	48,35 ± 3,95
Colesterol	17,12 ± 1,00	14,06 ± 2,24	15,03 ± 2,41*
A. grasos	3,50 ± 0,85	3,49 ± 0,58	3,23 ± 1,35
Triglicéridos	23,79 ± 3,9	25,47 ± 6,48	23,47 ± 4,70
Ésteres de colesterol	4,10 ± 1,39	5,35 ± 1,46	6,37 ± 1,20

(a) % de radioactividad relativa a la incorporada en la fracción de lípidos totales (X ± D). L. n = 10).

\*p < 0,05 (U de Mann Whitney).

Figura 4

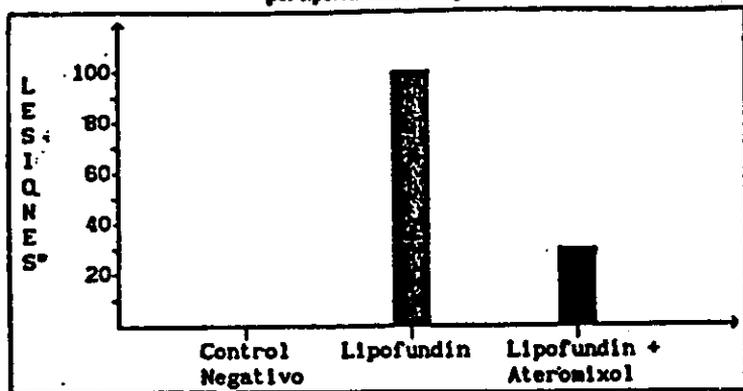
#### 4.6 Estudios Experimentales Preclínicos.

##### 4.6.1 Policosanol en lesiones inducidas por lipofundin.

En los estudios realizados por las ( Dras. Miriam Noa, Rosa Más, et al 1992 ), sobre los efectos del policosanol y la lesión aterosclerótica en conejos inducida por lipofundin. Se estudiaron 21 conejos machos Nueva Zelandia distribuidos en tres grupos experimentales, un grupo control negativo, un grupo al que se le administró lipofundin (extracto de aceite de soya) durante ocho días para inducirle lesión aterosclerótica y un tercer grupo tratado con lipofundin y policosanol ( 5 mg/ Kg ).

En el grupo tratado con policosanol se produjo una disminución significativa de la lesión aterosclerótica, presento reducción de los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y LDL-C en conejos que ingerían una dieta convencional. ( 25 ) Fig. 5

Gráfico 1. Efecto del ateromixol sobre la presencia de lesiones ateroscleróticas inducidas por lipofundín en conejos.



(% de animales con presencia de lesiones ateroscleróticas (independiente de su grado de severidad).

Figura 5

#### 4.6.2 Toxicidad del policosanol.

Los Dres. C.L. Aleman, Mas R., Nõa M. y colaboradores ( 1991 ), en sus estudios de toxicología del policosanol en roedores , realizaron una toxicología aguda del policosanol administrado por vía oral a roedores ( ratas y ratones ) , para encontrar sus posibles efectos tóxicos y la dosis letal media ( DL ) , provocados dentro de las primeras 24 horas hasta 14 días después de su administración .

Fueron utilizadas ratas Spraguey Dawley y ratones suizos albinos de ambos sexos en grupos de 10 animales / dosis . Se administraron por vía oral dosis de( 50,500, 5000 mg / Kg. ) de peso en varias entubaciones en un intervalo de 24 hr. incluyendo grupos control a los cuales se les administró volúmenes similares del vehículo ( goma de acacia / agua ) con dosis de 10 mg / ml.

Se realizaron mediciones del peso corporal antes y después del período de estudio ( 14 días ) así como experimentos conductuales y análisis de hematología y bioquímica sanguínea a las ratas.

Al concluir los estudios se les practicó la autopsia a todos los animales , en el caso de las ratas se tomaron muestras para anatomía patológica. No se presentaron síntomas de toxicología entre controles y tratados al cabo de 14 días del tratamiento . La toxicidad oral aguda del policosanol en roedores en 24 indica que la DL es superior a los 5 g / Kg de peso corporal en las condiciones de estudio. ( 2 ) Fig. 6

#### 4.6.3 Genotoxicidad del policosanol

Un aspecto esencial dentro de los estudios toxicológicos de un nuevo medicamento en la evaluación de su potencialidad como agente genotóxico ( compuestos químicos que pueden dañar el material hereditario ) como lo menciona los Dres. S.I. Fernández, A. Rendón, y asociados ( 1991 ) .

Al policosanol , como medicamento nuevo se le realizó la actividad genotóxica , en una bacteria de ensayo , este incluyo un microorganismo ( Salmonella Typhimurium ) y dos modelos con ratones suizos , que presenten daños genéticos y cromosómicos ( células germinales y somáticas ) .

Se les realizaron dos pruebas , la prueba de micronúcleos en médula ósea de ratones y el estudio de la morfología de la cabeza de los espermatozoides de la misma especie.

Las dosis estudiadas y en estas condiciones experimentales , no se detectaron efectos cito ó genotóxicos inducidos por el policosanol. ( 2 ) Fig. 7 y 8.

Figura - 7 Resultados en el ensayo de micronúcleos con el ATEROMIXOL (PPG)

Dosis (mg/kg)	Vía de administración	Animales	PCE/NCE	MN (PCE) ( $\times 10^3$ )
<b>Ratones machos (6 h)</b>				
10	p.os	4	1,088	0,400
100	p.os	5	1,394	1,400
500	p.os	5	1,150	1,000
CTween <sup>a</sup>	p.os	5	1,074	0,600
Control <sup>a</sup>	p.os	5	1,207	1,000
<b>Ratones hembras (6 h)</b>				
10	p.os	5	0,971	1,800
100	p.os	5	0,928	1,000
500	p.os	5	1,105	1,600
CTween	p.os	5	0,950	0,600
Control <sup>a</sup>	p.os	5	0,849	1,200
<b>Ratones machos (24 h)</b>				
50	i.p.	4	1,035	7,25
20	i.p.	3	1,036	4,00
10	i.p.	3	0,987	6,66
1	i.p.	3	0,925	4,66
CTween <sup>a</sup>	i.p.	4	1,01	5,25
50	p.os	4	0,98	5,25
20	p.os	4	0,97	4,66
10	p.os	3	0,91	4,5
1	p.os	3	1,23	4,0
CTween <sup>a</sup>	p.os	4	1,00	6,25
250	p.os	5	1,42	1,00
500	p.os	5	0,92	1,25
CTween <sup>a</sup>	p.os	5	1,25	1,8
Control <sup>a</sup>	p.os	5	1,37	1,0
<b>Ratones hembras (24 h)</b>				
0,01	p.os	5	1,66	0,68
1	p.os	5	1,93	0,4
10	p.os	4	1,42	2,28
50	p.os	5	1,57	1,4
100	p.os	4	1,21	1,0
250	p.os	5	1,55	0,8
500	p.os	5	1,54	1,4
CTween <sup>a</sup>	p.os	5	1,68	1,4
Control <sup>a</sup>	p.os	5	1,40	1,72
100 (CY)	i.p.	5	2,826*	68*

\*p < 0,05 CY ciclofosfamida

<sup>a</sup>Cada conjunto experimental tiene sus propios controles

FIGURA-8

Morfología de la cabeza de los espermatozoides en animales tratados con 5 administraciones de ATEROMIXOL (PPG) por vía i.p.

Dosis (mg/kg)	Normales	Amorfas	Bananas (%)	Sin gencho	Anormales
0,01	97,50 ± 1,85	2,08 ± 1,48	0,18 ± 0,22	0,23 ± 0,34	2,50 ± 1,85
1	97,31 ± 1,02	2,25 ± 0,80	0,11 ± 0,11	0,31 ± 0,29	2,68 ± 1,02
10	97,93 ± 0,85	1,23 ± 0,65	0,28 ± 0,14	0,53 ± 0,38	2,06 ± 0,85
50	98,75 ± 0,72	1,06 ± 0,70	0,05 ± 0,05	0,13 ± 0,17	1,25 ± 0,72
100	98,85 ± 1,33	2,48 ± 0,97	0,17 ± 0,16	0,50 ± 0,49	3,15 ± 1,33
CTween	95,03 ± 1,60	4,21 ± 1,51	0,15 ± 0,14	0,62 ± 0,39	4,97 ± 1,60
-Control	98,41 ± 0,77	1,17 ± 0,85	0,15 ± 0,14	0,30 ± 0,21	1,58 ± 0,77
2 (TT)	85,40 ± 3,01*	11,3 ± 1,57*	1,24 ± 0,49*	2,06 ± 1,01*	14,8 ± 3,01*

\*p < 0,05 TT (ToTEPA)

#### 4.6.4 Absorción y biodisponibilidad.

El policosanol se administra por vía oral. En animales de experimentación ( ratas , conejos y monos ) y en hombres ha sido demostrada la rápida absorción de la radiactividad que ocurre después de la administración oral de dosis únicas de octacosanol. Así, concentraciones máximas de radiactividad total (RAT ) se alcanzan entre los 30 y 120 min posteriores al tratamiento en las diferentes especies.

La absorción del compuesto es relativamente limitada, ya que se obtienen valores que oscilan entre un 10.5% (ratas ) y un 35% ( conejos ) de acuerdo al coeficiente determinado mediante la excreción urinaria de RAT después de la administración oral y endovenosa del compuesto a animales de experimentación.

El cálculo del área bajo la curva ( ABC) de los niveles plasmáticos de RAT a las 24 h de administración oral y endovenosa sugiere un efecto de primer paso a nivel hepático que hace decrecer la biodisponibilidad de la RAT en la circulación sistémica hasta valores de 5.3% en ratas y 11.45% en conejos.

El análisis comparativo de las ABC de los niveles de RAT en plasma y tejido hepático a través del tiempo tras la administración oral o endovenosa del compuesto a animales de experimentación refuerza esta suposición. Así, tras la administración endovenosa del compuesto a animales de experimentación se produce una brusca caída de la radiactividad que sugiere su rápida distribución hacia compartimientos extraplasmáticos. Paralelamente, al transcurrir 5 min de su administración, ya se aprecia una localización preferencial de la RAT en tejido hepático, hecho que se mantiene a través del tiempo cuando se comparan los niveles de RAT en hígado y plasma.

Un cuadro similar, aunque desfasado en el tiempo, se apreció cuando se compararon los niveles de RAT en hígado y plasma tras la administración oral del compuesto, indicando que también en este caso, la RAT se distribuye rápida y preferentemente en el hígado y como consecuencia de este rápido consumo hepático, los niveles de RAT en la circulación sistémica decrecen

La distribución tisular , de los niveles RAT en órganos y tejidos revelaron una amplia distribución de la RAT que se localiza fundamentalmente en hígado, aorta, corazón y tejido adiposo, y los estudios cinéticos mostraron diferencias en los tiempos para alcanzar los máximos de concentración radiactiva en cada tejido , así como en su caída posterior en el tiempo. Ello sugiere que existe una captación y eliminación diferencial de octacosanol. Así , después de 24 horas de su administración oral, el hígado mostró una localización referencial de la RAT . ( fig. 9 ) . ( 36)

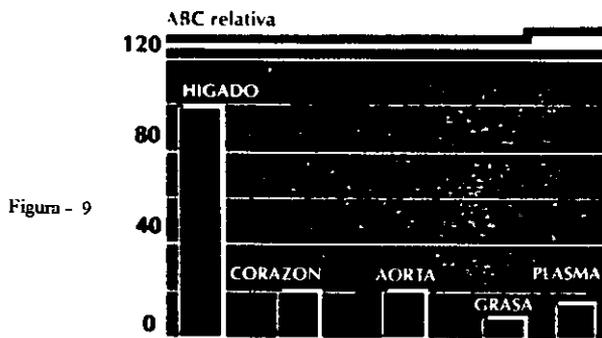


Figura - 9

FIG. 1. Distribución de la RAT en tejidos relativa al hígado a las 24 h después de la administración oral de octacosanol (40 mg/kg)

#### 4.6.5 Efecto del policosanol y su interacción con Aspirina en modelos de Isquemia Cerebral.

Los autores ( S. Carbajal Q . M de L. Arruzabala, V. Molina . R. Más ) en este estudio realizado en la Habana ( cuba ), en el departamento de Farmacología y Toxicología, se investigo si el tratamiento oral con policosanol producía efectos protectores sobre los modelos experimentales de isquemia cerebral y su imposible interacción farmacológica con la aspirina en dos modelos.

Los trastornos tromboembólicos tienen su origen fundamental en los procesos ateroscleróticos así , la deposición de ésteres de colesterol en las arterias y el mecanismo que desencadena este fenómeno de las enfermedades cerebro vasculares .

El policosanol , fue evaluado en dos modelos de isquemia cerebral ; a) Isquemia global inducida en 80 Mongolian gerbils ( hembras ) , por ligadura de carótida izquierda, con un peso corporal de 60 y 70 Kg . , controladas a temperatura ambiente y acceso libre a comida y agua durante una semana. b ) En 50 ratas Sprague Dawley de 250 y 300 g , , en condiciones de temperatura y humedad y libre acceso a comida y agua, mediante la ligadura de ambas carótidas e hipotensión . Su interacción con aspirina se investigo en ambos modelos.

Dosis únicas de policosanol ( 25 mg/ kg ) y aspirina ( 30 mg / kg ) , no protegieron significativamente a los animales del daño ni de la muerte . Sin embargo , cuando ambos tratamientos se administraron simultáneamente se produjo una protección de la sintomatología clínica en gerbils y del edema cerebral en ratas.

Esta interacción policosanol- aspirina, presenta valor promisorio en el tratamiento de la isquemia cerebral las cuales constituyen una de las complicaciones más frecuentes de la aterosclerosis. fig. 10 y fig. 11 . ( )

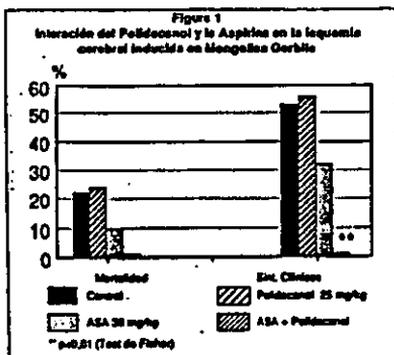


Figura - 10

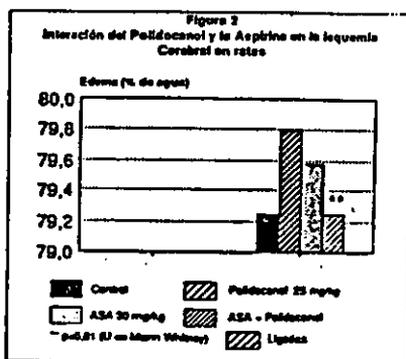


Figura - 11

**4.6.6 Efecto del Policosanol ( PPG ) sobre los niveles de colesterol serico en perros Beagle.**

Maria de L. Arrazabala , D. Carbajal , R. Más ; Estudiarón el efecto de la administración oral de policosanol ( octaconanol ) sobre los lipidos y lipoproteinas sericas en perros Beagle , siendo este modelo utilizado en la evaluación de drogas hipolipemiantes.

Se utilizaron perros Beagle machos de 14-15 Kg de peso, formando tres grupos de 9 perros. El primer grupo se tomó como control, al segundo grupo se le administraron 5 mg/kg/día de PPG y el tercero 25 mg/kg/día, seis veces a la semana.

Antes de iniciar el tratamiento se obtuvieron muestras de sangre (T=0) y se cuantificaron el colesterol, triglicéridos y HDL-C. Por métodos colorimétricos.

Dando como resultado, que el tratamiento con policosanol (PPG) 25 mg/Kg.día, durante 15 y 45 días, disminuyó significativamente los niveles séricos de colesterol total sin provocar cambios en los valores de las HDL-C, triglicéridos y VLDL-C.

Dosis menores de policosanol (5 mg/Kg.día) no provocaron cambios significativos en los lípidos y lipoproteínas séricos de esta especie. Fig. 12 y tabla. 1. (-4,28)

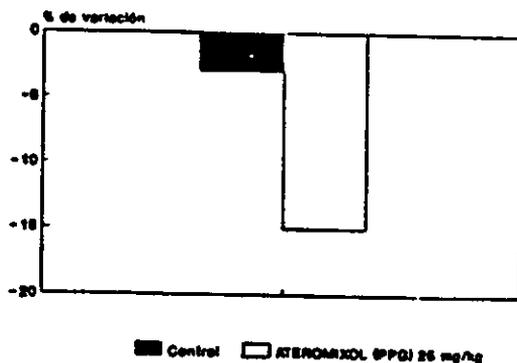


Figura - 12 Efecto del ATEROMIXOL (PPG) sobre el colesterol sérico en perros

Tabla 1

**Efecto del ATEROMIXOL (PPG) sobre los lípidos y lipoproteínas séricos en perros Beagle**

	Dosis (mg/kg)	Antes	15	45 (d)
<b>Colesterol (mmol/L)</b>				
Control		4.05 ± 0.18	3.93 ± 0.14	3.89 ± 0.16
ATEROMIXOL (PPG)	5	4.21 ± 0.24	3.69 ± 0.18	3.80 ± 0.14
ATEROMIXOL (PPG)	25	3.90 ± 0.22	3.22 ± 0.17*	3.26 ± 0.13*
<b>Triglicéridos (mmol/L)</b>				
Control		0.65 ± 0.14	0.58 ± 0.15	0.58 ± 0.13
ATEROMIXOL (PPG)	5	0.62 ± 0.15	0.56 ± 0.12	0.56 ± 0.12
ATEROMIXOL (PPG)	25	0.57 ± 0.16	0.51 ± 0.12	0.58 ± 0.13
<b>HDL-C (mmol/L)</b>				
Control		3.64 ± 0.18	3.2 ± 0.14	3.55 ± 0.21
ATEROMIXOL (PPG)	5	3.63 ± 0.22	3.0 ± 0.16	3.31 ± 0.17
ATEROMIXOL (PPG)	25	3.26 ± 0.19	2.9 ± 0.21	2.75 ± 0.18

\*p < 0.05 (U de Mann Whitney)

#### 4.6.7 Efectos Hipocolesterolemicos del ( PPG ) en el cerdo en ceba.

El cerdo ha sido considerado uno de los mejores modelos animales para el estudio de la aterosclerosis ,lesiones en la aorta coronaria, arterias intra-craneanas, debido a la similitud que presenta su anatomia y fisiologia cardiovascular en relación con el ser humano . Los autores ( D. Cruz- Bustillos , C:M: Mederos, R. Más) investigaron el afecto del tratamiento oral con ( PPG) sobre los niveles de colesterol en sueros y tejidos adiposos dorsal de cerdos en ceba.

Se utilizaron 40 cerdos hibridos ( Cruce Yorkshire Landrace . Duroc ) machos castrados , de edad 100-105 días y peso de 26.5 Kg , recibieron una dieta de miel , levadura , suplementada con una pre-mezcla de vitaminas y minerales hasta alcanzar 130 días y un peso de 46.1Kg, el PPG-5 se administró en la mezcla de alimento . Se distribuyeron en un diseño en bloques al azar de 4 grupos ( 10 animales / grupo ).

El policosanol PPG-5 se administró por vía oral en dosis de 0.3,0.6 y 1.2 mg/ Kg: y un grupo control durante 90 días . A los 30 días de tratamiento no se observaron diferencias significativas en los niveles séricos de colesterol entre grupos.

No obstante la comparación entre grupos tanto de los valores absolutos de colesterol al final del tratamiento ( 90 días ) como de sus cambios en el tiempo , reveló que en todos los grupos tratados existian diferencias significativas con relación al grupo control que indicaban la acción hipocolesterolemica del producto en esta especie.

Además se demostró que el tratamiento produjo disminuciones significativas de contenido de colesterol en tejido adiposo dorsal en los animales tratados ( 0.30 , 0.6 , 1.2 mg / Kg ) cuando sus valores se compararon con los controles . Fig 13, y tabla. 1 . ( 28 )

**Efecto del ATEROMIXOL (PPG) sobre la variación de los niveles de colesterol sérico en cerdos**

Grupo	Dosis (mg/Kg)	Tiempo (d)		
		10	100	120
Control		102.5 ± 10.54	123.55 ± 17.9	117.15 ± 13.50
ATEROMIXOL (PPG)	0.3	105.9 ± 6.96	111.50 ± 9.7	100.70 ± 9.00**
ATEROMIXOL (PPG)	0.6	107.9 ± 6.72	116.00 ± 11.7	101.40 ± 4.80**
ATEROMIXOL (PPG)	1.2	108.5 ± 17.50	121.30 ± 15.4	98.32 ± 8.34**

\*\*p < 0,01 (U de Mann Whitney).

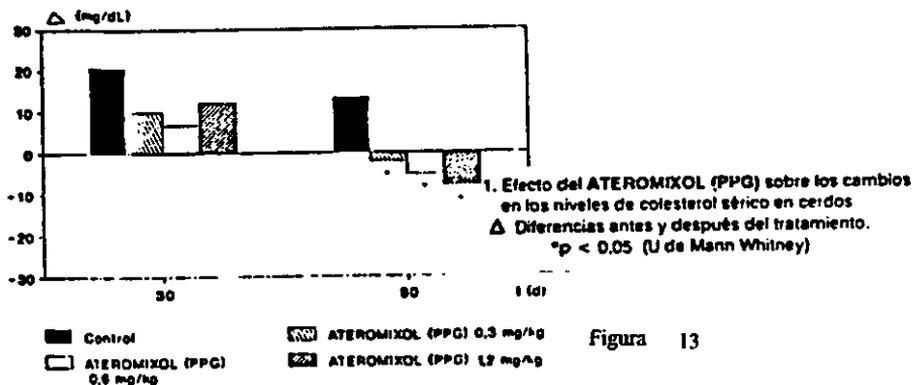


Figura 13

#### 4.6.8 Efectos del PPG sobre la agregación plaquetaria.

Se ha descrito que el tratamiento con algunas drogas lipolipemiantes disminuye la tendencia a la hipragregación plaquetaria que frecuentemente presentan los pacientes hiperlipidémicos. De este modo análogo, efectos antiagregantes mediados por estos compuestos han sido caracterizados en animales de experimentación siendo esta propiedad farmacológica importante en el tratamiento de este tipo de pacientes, en la reducción de los riesgos aterogénicos.

Los autores (M de L. Arruzazabala y col. (1991)) estudiaron el efecto del PPG (octacosanol) sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno in vivo y los niveles de tromboxano B (TxB) en suero de ratas.

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley de 250-300 g de peso y distribuyeron en dos grupos. El PPG-5 se administró por vía oral en un vehículo goma-agua, mediante entubación gástrica. Al grupo 1 (control) solo vehículo, al grupo 2 PPG en dosis de 25 mg/Kg. y 50 mg/Kg.

Las ratas utilizadas con 50 mg/Kg. de PPG mostraron una inhibición significativa de la agregación plaquetaria in vivo a dosis sub-máximas de ADP y de colágeno.

Sobre el efecto de 25 mg/Kg. de PPG sobre la concentración de tromboxano B, vemos que en la fig. 3, se observa que hay una disminución significativa de la concentración 2 hrs. después de la primera dosificación. 4 hrs después ocurre una elevación, manteniéndose menor que los valores controles. (5) Fig. 14

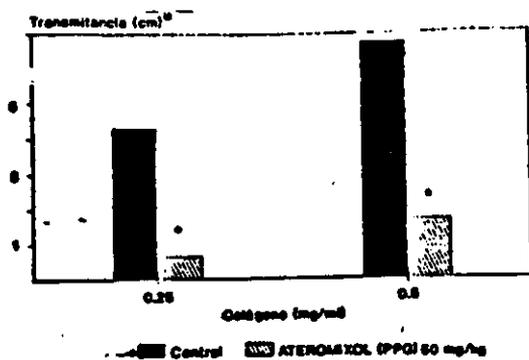


Fig. 2. Agregación plaquetaria al colágeno en ratas con ATEROMIXOL (PPG)  
<sup>\*</sup>p < 0,05 (U de Mann Whitney); <sup>\*</sup>15 cm 100 % de transmittancia

Figura - 14

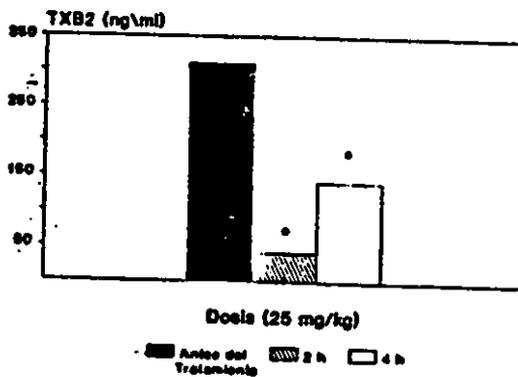


Fig. 3. Efecto del ATEROMIXOL (PPG) sobre los niveles de tromboxano B<sub>2</sub> en suero de ratas  
<sup>\*</sup>p < 0,01 (U de Mann Whitney)

#### **4.7 Estudios Experimentales Clínicos.**

4.7.1 Los efectos del tratamiento del PPG ( 5 mg ) en pacientes con Hiperlipoproteinemia tipo II  
(Castaño, G., Zardoya R., Ilinait J., Más R., Fernández L ) , presentan resultados de un ensayo clínico doble ciego vs placebo , realizados en dos hospitales de la ciudad de la habana ( Cuba ), en el cual se investigó la eficacia y tolerancia de dosis únicas diarias de 5 mg de PPG , en pacientes hipercolesterolemicos tipo II .

Los niveles basales de los lípidos y lipoproteínas , se definieron al culminar un periodo inicial de dieta hipocolesterolemica. El tratamiento redujo significativamente las cifras de: colesterol 10.85%, LDL-C 16,08%, los índices LDL-C / HDL-C 18.95% y Colesterol / HDL-C 14.80%, se incrementaron las HDL-C 8.84% y triglicéridos en tanto que las VLDL-C descendieron.

En el grupo placebo no se produjeron variaciones significativas de los parámetros referidos , tampoco se registraron afectaciones de la frecuencia cardíaca, presión arterial , ni de los parámetros bioquímicos y hematológicos investigados atribuibles al tratamiento.

El PPG fue bien tolerado, de 164 pacientes incluidos en el ensayo , 151 ( 92.07 % ) culminaron el tratamiento , no produciéndose bajas por reacciones adversas. Las experiencias adversas fueron leves y transitorias y la comparación entre grupos , no reveló diferencias significativas.

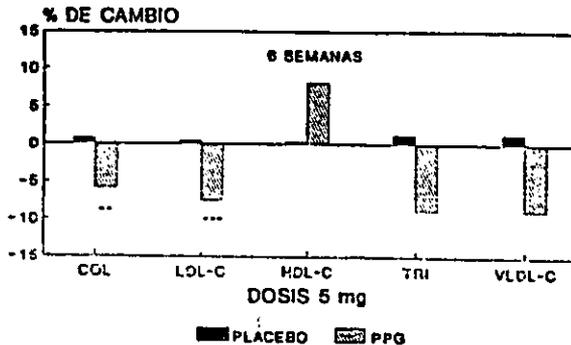
Los resultados demuestran la eficacia del PPG ( 5 mg ) , así como su excelente tolerancia, hechos que justifican su utilidad en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia tipo II. Fig. 15 y 16. (12).

Figura - 15 Efectos del tratamiento con PPG (5 mg) sobre los niveles séricos de Lípidos y Lipoproteínas (mmol/L) en pacientes portadores de Hiperlipoproteinemia Tipo II

Tratamiento	N	Nivel Basal	N	6 Semanas	N	12 Semanas	
INDICE		(Media ± DS)		(Media ± DS)		(Media ± DS)	
COL	PPG	72	7.25±1.02	69	6.81±1.08	72	6.45±1.06
	Placebo	80	7.11±0.94	78	7.14±1.11	79	7.26±0.98
LDL-C	PPG	72	5.06±0.99	64	4.66±1.01	69	4.24±0.93
	Placebo	80	4.96±0.89	77	4.93±1.02	75	5.03±0.94
HDL-C	PPG	72	1.19±0.28	65	1.27±0.31	69	1.27±0.32
	Placebo	80	1.27±0.29 (Mediana ± DS)	79	1.26±0.32 (Mediana ± DS)	76	1.30±0.35 (Mediana ± DS)
TRI	PPG	72	1.08±0.78	69	1.94±1.05	72	1.96±0.78
	Placebo	80	1.89±0.69	79	1.94±0.84	79	1.99±0.88
VLDL-C	PPG	72	0.94±0.36	69	0.88±0.41	72	0.89±0.35
	Placebo	80	0.86±0.31	79	0.88±0.38	79	0.91±0.40

N - Número de pacientes incluidos en cada análisis.  
 \* p < 0.05 \*\* p < 0.0001 \*\*\* p < 0.00001 - Comparación con respecto al nivel basal (Wilcoxon).  
 • p < 0.05 •• p < 0.01 ••• p < 0.001 •••• p < 0.00001 - Comparación entre grupos de las (U de Mann Whitney).  
 (\*) p < 0.00001 - Comparación entre grupos de los valores absolutos (U de Mann Whitney).

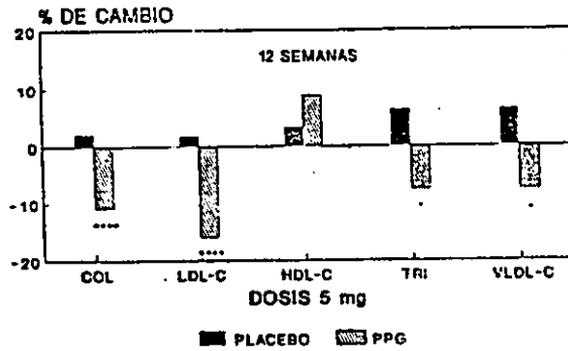
Figura - 16 FIGURA 2-A. EFECTOS DEL PPG SOBRE EL % DE CAMBIO DE LOS VALORES DE COLESTEROL, HDL-C, LDL-C, VLDL-C Y TRIGLICERIDOS.



\*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001 (U DE M. WHITNEY)

Figura - 16

FIGURA 2-B. EFECTOS DEL PPG SOBRE EL % DE CAMBIO DE LOS VALORES DE COLESTEROL, HDL-C, LDL-C, VLDL-C Y TRIGLICERIDOS.



\*\*\*\* p < 0.0001 DE M. WHITNEY

4.7.2 Ensayo doble ciego para la evaluación del policosanol en el tratamiento de la hiperlipoproteïnemia tipo II. ( Dres. Soltero Y., Fuenmayor Y ., Colmenares J., Arias F. ) efectuaron un estudio doble ciego de tabletas con policosanol y placebo, en el cual participaron dos hospitales de Caracas, Venezuela. Se investigo la eficacia del tratamiento policosanol / placebo ( 5 mg / día ) en pacientes con hiperlipoproteïnemia tipo II, al terminar el estudio , el policosanol mostró resultados positivos en lo que se refiere a los niveles de colesterol y LDL-C.

Las cifras de colesterol total al cabo de seis semanas de tratamiento con policosanol ( 5 mg / día ) descendieron a casi un 10 % y descendió a un 12 % cuando se asocio al medicamento una dieta hipocolesterolémica. El descenso obtenido en ambas variables permanece estable hasta al final del estudio.

Después de seis semanas de tratamiento con policosanol las LDL-C descendieron alrededor del 15% al 13% cuando se asocio con la dieta seis semanas mas . el riesgo aterogénico Col T / HDL-C y LDL / HDL- C, descendieron durante todo el ensayo.

En este estudio no hubo variaciones significativas respecto a las cifras de triglicéridos y HDL-C ni en los parámetros bioquímicos , peso corporal y presión corporal.

En ambos grupos policosanol y placebo , los efectos secundarios fueron mínimos , de 38 pacientes incluidos en el estudio , solo 37 culminaron el tratamiento , una persona del grupo placebo abandonó el estudio del grupo placebo por presentar trastornos gástricos.

Los resultados obtenidos , muestran la eficacia del PPG ( 5 mg / día ) , la tolerancia que muestra en la reducción del 12 % del colesterol total y del 15 % del LDL - C , todo esto lo justifica su utilidad en el tratamiento de hiperlipoproteïnemia tipo II. Fig. 17 (38)

Figura - 17

**Tabla N° 2**  
Variaciones y cambios significativos en colesterol total (mg/dl.%) entre las diferentes consultas -Grupo A (Policosano) vs. Grupo B (Placebo)

CONSULTA	A		B	
	X	EE	X	EE
1	300.53	6.02	304.09	5.29
2	242.00	9.05	253.80	7.73
3	225.00	7.25	254.85	7.53
4	220.57	6.72	239.80	10.66
5	243.37	8.90	254.43	8.28

Comparación con respecto al nivel basal (Test de Wilcoxon)

GRUPO A

- 1 V. 2 (P<0.01)
- 1 V. 3 (P<0.01)
- 1 V. 4 (P<0.01)
- 1 V. 5 (P<0.05)

**Tabla N° 3**  
Variaciones porcentuales en colesterol entre las diferentes consultas Grupo A (Policosano) vs. Grupo B (Placebo)

CONSULTA	VARIACION %	
	A	B
2	+ 9.40 **	- 0.52
3	+ 11.85 ***	- 0.23
4	+ 8.90 *	+ 0.88
5	+ 6.75 *	+ 0.070

\* P<0.05      Comparación con respecto al nivel basal (Test de Wilcoxon)  
 \*\* P<0.01      Comparación con respecto al grupo placebo (U de Mann-Whitney)  
 \*\*\* P<0.001      (U de Mann-Whitney)

(+) Índice negativo de grupo placebo  
(-) Índice negativo

**Tabla N° 4**  
Variaciones y cambios significativos en LDL-C (mg/dl.%) entre las diferentes consultas Grupo A (Policosano) vs. Grupo B (Placebo)

CONSULTA	A		B	
	X	EE	X	EE
1	104.10	6.53	101.40	4.65
2	103.70	6.89	102.80	7.80
3	107.20	7.16	137.70	8.43
4	171.70	6.71	108.85	10.83
5	108.27	6.05	173.78	8.44

Comparación con respecto al nivel basal (Test de Wilcoxon)

GRUPO A

- 1 V. 2 (P<0.05)
- 1 V. 3 (P<0.01)
- 1 V. 4 (P<0.01)
- 1 V. 5 (P<0.001)

**Tabla N° 5**  
Variaciones porcentuales en LDL-C entre las diferentes consultas Grupo A (Policosano) vs. Grupo B (Placebo)

CONSULTA	VARIACION %	
	A	B
2	14.81 **	- 0.83
3	13.25 **	- 3.71
4	11.87 *	- 2.89
5	14.78 *	- 4.04

\* P<0.05      Comparación con respecto al grupo placebo (U de Mann-Whitney)  
 \*\* P<0.01

**Tabla N° 6**  
Triglicéridos y HDL-C medias (X) y error standard (EE) en las diferentes consultas Grupo A (Policosano) vs. Grupo B (Placebo)

CONSULTA	TRIGLICÉRIDOS (mg/dl.%)				HDL-C (mg/dl.%)			
	A		B		A		B	
	X	EE	X	EE	X	EE	X	EE
1	145.2	12.0	128.9	23.8	38.3	2.0	26.3	2.0
2	176.0	10.8	185.2	20.1	34.8	2.1	23.0	2.1
3	163.0	12.0	188.0	18.5	37.2	3.3	37.4	2.1
4	180.0	15.0	188.2	18.8	40.1	3.29	42.0	1.8
5	164.4	18.0	202.2	24.7	40.8	2.50	40.2	2.1

**Tabla N° 7**  
Razones COL/TMUL-C y LDL-C/HDLC Variaciones absolutas y porcentuales entre los Grupos A (Policosano) y B (Placebo) por consultas

CONSULTA	A		B	
	COL/TMUL-C	LDL-C/HDLC	COL/TMUL-C	LDL-C/HDLC
	1*	7.3	5.3	6.9
2	6.9	4.7	7.7	5.5
3	6.89	4.0	6.8	5
4	5.9	4.2	6.1	4.4
5	6.0	3.9	6.3	4.3

Comparación con respecto al nivel basal (Test de Wilcoxon)  
 \* Consulta 1 (Base) vs. 2,3,4 y 5.

#### 4.8 Estudios Comparados (Otros Farmacos)

##### 4.8.1 Estudios comparativo doble ciego de la eficacia y tolerancia del policosanol v.s bezafibrato en pacientes con hiperlipidemia tipo II.

En diversos estudios clinicos se ha tratado de comparar la eficacia del policosanol con otras drogas de conocidas propiedades hipolipemiantes . En un estudio realizado en Venezuela ( Soltero Y ..et. al. 1993 ) comparò la eficacia del policosanol con el bezafibrato ( droga que tiene propiedades similares al policosanol )

En este estudio participaron 36 pacientes con edades de 25- 65 años, con evidencias de hipercolesterolemia tipo II , con características basales : Colesterol basal entre 220-320 mg/ dl , LDL - C= 140 mg / dl , triglicèridos = 700 mg / dl y HDL- C =25 mg / dl . Se dividieron a los pacientes en dos grupos para recibir policosanol ( 10 - 5 mg ) ò bezafibrato ( 400 - 200 mg ) .

Se observo que tanto para el policosanol como para el bezafibrato , los decensos en el colesterol total y en la LDL- C fueron significativos en las dos etapas , las HDL- C aumentaron tambièn en ambos grupos , pero significativamente en el grupo policosanol . Los triglicèridos cayeron en ambos grupos , en la primera etapa fue significativo con el grupo bezafibrato , pero al final del tratamiento el decenso de triglicèridos quedo igual en ambos grupos.

Las comparaciones ( Fig . 18 y 19 ) entre grupos de los valores absolutos y de los cambios porcentuales de estas variables resultaron significativas , en el grupo policosanol se ve un desenso en la etapa 1 y 2 , en comparación con la etapa inicial cero . ( 36 , 37 )

Razones COLT/HDL-C Y LDL-C/HDL-C				
Variaciones absolutas y porcentuales entre los Grupos A (Policosanol) y B (Placebo) por consultas				
0	6,4	4,7	5,8	4,3
1	3,1 *	3,5 *	4,7 **	1,2 *
2	4,9 **	3,1 *	4,6 **	2,8 *

**	p<0,01	(ETAPAS 0 vs. 1 y 0 vs. 2)
**	p<0,05	

Figura - 18

Figura - 19

Cambios absolutos por etapas en mgrs % de las variables lipídicas en 18 y 16 pacientes del grupo Policosanol									
Etapas	N	Colesterol		Triglicéridos		LDL-C		HDL-C	
		X	EE	X	EE	X	EE	X	EE
0	18	263,44	6,9	208,16	12,2	192,11	6,9	43,33	2,5
1	18	239,16**	7,6	168,72	26,4	162,22**	8,6	46,05***	2,9
2	18	230,12**	2,6	162,06	22,8	145,87*	10,2	46,18	1,1

***	p<0,001	(ETAPAS 0 vs. 1 y 0 vs. 2)
**	p<0,01	
**	p<0,05	

#### 4.8.2 La eficacia del policosanol con diversos inhibidores de la HMG-CoA reductasa lovostatina .

Se realizo en un estudio de corto término en el que se comparò la eficacia , seguridad y tolerancia del policosanol ( 10 mg / día ) con los de la lovostatina ( 20 mg / día ) en pacientes con hipercolesterolemia tipo II , obteniendose los siguientes resultados .

La lovostatina resultò ligeramente efectiva en reducir el colesterol y las LDL-C , mientras que el policosanol produjo un movimiento significativo y mas benéfico sobre las HDL-C.

El efecto de ambos tratamientos sobre el cociente LDL -C / HDL-C y Col / HDL-C , resultado superior en el grupo tratado con policosanol .

El policosanol produjo una reducción significativa del cociente tg / HDL-C , mientras que el grupo tratado con lovostatina no fue significativo. ( Fig. 20 y 21 ) .

Ambos tratamientos resultaron seguros y bien tolerados , el policosanol no afectò ningùn parámetro clinico o bioquimico , mientras que la lovostatina produjo un aumento leve , pero significativo en los niveles séricos de transaminasas y creatinin fosfaquinasa y se reportan otras experiencias adversas , que en el tratado con policosanol. ( 26,37).

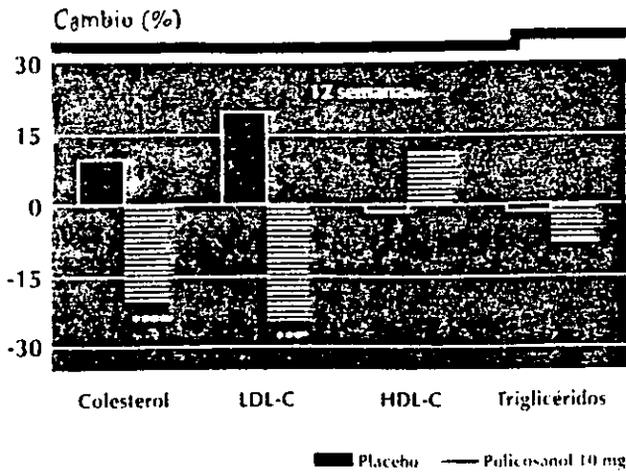


Figura - 20

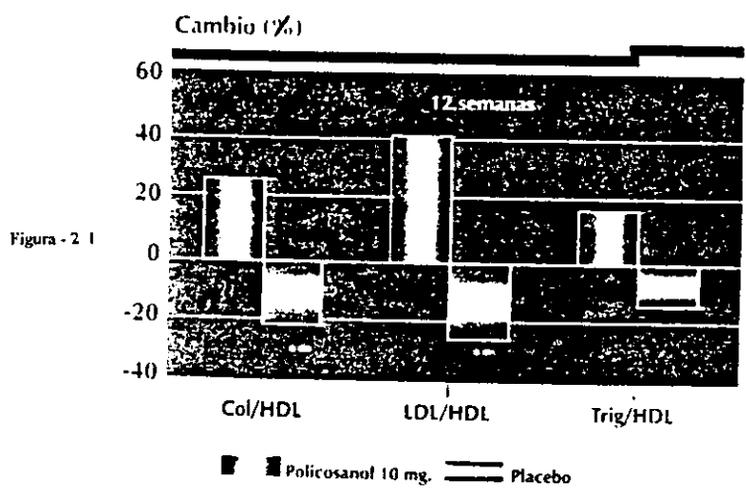


Figura - 21

## 5 ANALISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a lo consultado en la bibliografía sobre el estudio del PP-5, vemos que después que se administra el policosanol vía oral, en ratas y conejos, hay una rápida adsorción alcanzándose los niveles máximos entre los 30 min y 2 hrs, posteriores a la administración en las diferentes especies oscilando el grado de adsorción entre 11% en ratas y el 35% en conejos.

En el cálculo de las áreas bajo la curva (ABC) los niveles plasmáticos a las 24 hrs, de su administración oral o endovenosa, sugiere un efecto de primer paso a nivel hepático, decreciendo la biodisponibilidad de las concentraciones máximas de circulación sistémica hasta valores de 5.3% en ratas y 11.45% en conejos. Por lo que se aprecia una localización preferencial de la concentración en tejido hepático y como consecuencia de este rápido consumo hepático, la concentración de la circulación sistémica decrece.

Los estudios que se realizaron reportaron datos farmacocinéticos obtenidos en voluntarios sanos confirman la rápida adsorción, así, 1 hr después de la administración del policosanol, se aprecia un primer máximo de los niveles plasmáticos de radioactividad y un segundo máximo a las 4 hr de su adsorción. En sentido general los resultados coincidieron con los obtenidos en las experiencias realizadas en animales.

La vía de excreción de radiactividad fueron las heces fecales 91% mientras que el 1% se eliminó a través de la orina.

El policosanol reduce los niveles séricos de colesterol total y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en animales normo y hipercolesterolémicos. En otros modelos de animales se reduce el contenido de colesterol en los tejidos hepático, adiposo y cardíaco.

El policosanol reduce significativamente los niveles de colesterol y LDL-C, en voluntarios sanos y pacientes con hipercolesterolemia tipo II, siendo que el policosanol actúa inhibiendo la síntesis de colesterol en modelos in vitro e in vivo.

En las investigaciones preclínicas , se constató que la administración oral de dosis únicas y repetidas de policosanol , no afectó significativamente la actividad fibrinolítica , ni el tiempo de sangrado de ratas, descartándose una interacción entre el policosanol y la heparina .

Según lo reportado sobre la tolerancia y seguridad del tratamiento muestra que éste se comporta ( policosanol) muy seguro y muy bien tolerado en todos los ensayos realizados.

En otros estudios comparativos reportados de doble ciego entre fibratos y policosanol muestran que el segundo produce reducciones ligeramente mayores en los niveles de LDL-C , colesterol total e índices de colesterol los fibratos tienen reacciones moderadas en triglicéridos . La eficacia de ambos tratamientos en pacientes hiperlipoproteínemia tipo II, es satisfactorio se aprecia ventaja del policosanol en aspectos de tolerancia al tratamiento.

Hasta ahora la información con la que se cuenta en cuanto a su farmacodependencia, es aceptable, considerando los casos reportados en humanos y animales podemos resumir de manera general algunos aspectos principales que sirven como base para establecer un juicio:

- a) El PPG-5 posee una pequeña semejanza pero importante en cuanto a su acción dentro del mecanismo de la síntesis del colesterol con la lovastatina.
- b) El PPG-5 tiene un primer efecto de acumulación de la concentración a nivel hepático, siendo en un tiempo menor después de la administración y llegando a su máximo de absorción.
- c) La capacidad del PPG-5 para producir dependencia física es pobre .
- d) En los estudios reportados en la bibliografía del PPG-5 y otros fármacos vemos que hay reducción de los niveles de LDL.COLESTEROL TOTAL Y TRIGLICERIDOS así como un incremento en las cadenas HDL.

- e) En los estudios investigados se reportó la eficacia para el tratamiento de hipercolesterolemia tipo II, es satisfactoria .
- f) Los estudios de toxicidad y genotoxicidad del PPG-5 así como los diferentes parámetros clínicos y bioquímicos son bien tolerados, en pacientes hipercolesterolémicos tipo II, no se reportaron reacciones adversas.
- f) No se reportaron reacciones adversas significativas durante su administración y tratamiento.

## 6 CONCLUSIONES

Como ya se menciona al principio de este trabajo monográfico, no es establecer una opinión definitiva acerca del PPG-5 y su acción, sin embargo se llega a las conclusiones siguientes:

- a) La información recabada nos permite acercarnos a concluir que hay un parecido en el mecanismo de acción con otros fármacos ( lovastatina ).
- b) El PPG-5 es un alcohol natural alifático de peso molecular alto con características semejantes a otros fármacos en su peso molecular y propiedades polares y no polares, pequeña semejanza pero importante para el tratamiento de la aterosclerosis.
- c) Los pacientes deben seguir una dieta hipocolesterolémica dando como inicio en el tratamiento dosis de cinco miligramos, en la bibliografía consultada recomienda que si no hay respuesta deseada se debe incrementar hasta diez miligramos al día obteniéndose resultados óptimos.
- d) Durante el tratamiento deben chequearse los niveles de colesterol cada tres meses, debe ser utilizada la supervisión médica.
- e) El uso del PPG-5 debe aplicarse cuando la dieta sola sea insuficiente para controlar los niveles séricos, colesterol total y LDL-c, deberá descartarse otra causa de la hipercolesterolemia como es: Diabetes mal controlada, hipotiroidismo o enfermedad hepática activa.
- f) La bibliografía consultada y revisada nos concluye que el PPG-5 es una alternativa más en el tratamiento de la aterosclerosis, con ciertas ventajas con respecto a otros, ya que es de origen natural no presenta rebotes después de una suspensión del tratamiento.
- g) Se reporta en investigación bibliográfica que el PPG-5 va a actuar a nivel de la síntesis del colesterol ( hígado ) punto que se deja abierto a la investigación y comprobación.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Aruzabala, M.L. Carbajal, D. Más, R. Llianat, J. Laguna, A. Castaño, G, G.: "Efecto del policosanol sobre el perfil lipidico de conejos normocolesterolémicos". Vol 5: 1-5, 1991.
2. Alemán, C.L. R, Más. Y, Rodeiro. M, Noa.: "Toxicología aguda del ateromixol (PPG) en roedores". Revista C.E.N.I.C. Ciencias Biologicas. Vol. 22:102-105, 1991.
3. Aruzabala, M.L. Carbajal, D. Molina, V. Valdés, S. Más, R.: "Estudio Farmacologico de la interacción entre el policosanol y la aspirina en animales de experimentación". Revista Iberoamericana Trom H. Vol. 5: 17-20, 1992.
4. Aruzazabala, M. de L. D, Carbajal. R, Más: "Efecto del (PPG) sobre los niveles de colesterol serico en perros Beagle". Revista C.E.N.I.C., Ciencias Biológicas. Vol. 22: 1-2, 1991.
5. Aruzazabala, M, de L. D, Carbajal. M, Garcia.: "Efectos del (PPG) sobre la agrupación plaquetaria". Revista, C.E.N.I.C. Ciencias Biológicas. Vol. 22: 1-3, 1991.

6. Alemán, C.L.; "Ateromixol Toxicología subcrónica en ratas". Archivo Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. Vol. 2: 1-4, 1992.
7. Aneiros, E.: "Effect of succesive dose increases of policosanol on the Lipid profile and tolerability of treatment". Vol 2: 1-9, 1995.
8. Aneiros, E.: "Effect of policosanol in lowering cholesterol levels in patients with type ti hypercholesteroloemia". CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH. Vol 2: 176-82, 1995.
9. Arruzazabala, M. de L.: "Efecto del policosanol sobre los modelos experimentales de hipercolesterolemia". Rev. Farmacol. Clínica y Exp. número especial, 1er, CONGRESO Iberoamericano De Farmacología, Benalmádena (Málaga): (365, 1992.
10. Canetti, M.: "Eficacia y seguridad del policosanol en pacientes con hipercolesterolemia tipo II". Rev. Farmacol. Clínica y Exp. Núm. Especial, 1er. Congreso Iberoamericano de Farmacología, Benalmádena (Málaga); 366, 1992.

11. Carbajal, D.: "Efecto del Ateromixol y su interacción con aspirina en modelos de isquemia cerebral". Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, Vol 1: 1-4, (1992).
12. Castaño, G. Zandoya, R. Ilinait, S. Más, R.: "Efectos del tratamiento con (PPG) 5 mg en pacientes con Hiperlipoproteinemia Tipo II". Revista. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas Hospital Carlos J. Finday. Vol 5: 1-8, 1991.
13. Clinical laboratoy "Gradwohl's": Methodos and. Diagnosis, Edit. Medica Panamericana, B-Aires, Vol 1, 1986, p. 265-66.
14. Dr. Chávez Rivera: Cardiología, Edit. Panamericana S.A. de C.V. 1993, p. 789-820.
15. Carbajal, D.: "Efecto del policosanol sobre modelos experimentales de isquemía". Rev. Farmacol. Clínica y Exp. número especial, 1er. Congreso Iberoamericano de Farmacología, Benalmádena (Málaga): 364, 1992.
16. Castaño, G.: "Efectos del tratamiento con PPG (5 mg) en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II". Vol 5: 1-21, 1991.

**ESTA TESIS NO PUEDE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

17. Dr. Friedberg Charles K: Enfermedades del corazón, Edit. Interamericana S.A de C.V, 1969, p. 587-607.
18. Fernández, S.I. A, Rendón. M, López.: "Estudio genotóxico del policosanol (PPG) de un nuevo medicamento hipolipemiante". Revista C.E.N.I.C. Ciencias Biológicas. Vol. 2:98-102, 1991.
19. Dr. Guadalajara José F.: Cardiología, Edit. Fco. Mendez C, 1985, p. 799-821.
20. Goodman-Gilman: Bases Farmacológicas de la terapéutica, Edit. Panamericana Medica S.A, 1991, p.
21. Harrisón: Principios de Medicina Interna, Edit. Interamericana, Megraw-Hill, 1992, p. 1148-1181.
22. Index Merck: Twelfth Edit, 1996, p. 6840-5612.
23. Mario Shapiro: Infarto agudo al miocardio, Edit. C.E.C.S.A. 1983, p. 30-33.
24. Menéndez, R. Fraga, V. Sotolongo, V. Gonzales, R.: "Efecto de la administración oral de policosanol sobre el metabolismo lipídico de ratas

- normocolesterolemicas". Suplementos toxicologicos. Abstractos del 6 \*congreso Internacional de toxicología, Roma: 1-248, 1992.
25. Miriam, Noa. Rosa, Mas.: "Policosanol y la lesión aterosclerótica en conejos inducida por lipofundin". P.C.M. año 6. Vol. 6: 16-19, 1992.
  26. Menéndez, R: "Policosanol un estudio de sus efectos sobre la biosíntesis del colesterol". Rev. Farmacol. Clínica y Exp. Número especial 1er. Congreso Iberoamericano de Farmacología, Benalmádena (Málaga): 1-364, 1992.
  27. Noa, M.: "Efecto del Ateomixol (PPG) sobre el daño endotelial en ratas" Revista CENIC Ciencias Biológicas. Vol 22:9-79, 1991.
  28. Pérez, Souto N.: "Administración intravenosa de Ateromixol (PPC) en perros Beagle, cerdos y rats. Determinación de niveles plasmáticos de octacosanol". Revista CENIC Ciencias Biológicas. Vol. 22:2-15, 1991.
  29. Pérez, Suota N.: "Estudio del efecto del Ateromixol (PPG) sobre la farmacocinética de la antipirina". Revista CENIC Ciencias Biológicas. Vol 22:9-77, 1991.
  30. Pons, P.: "Efficacy and safety of policosanol in patients with primary hypercholesterolemia". Curr, Ther Res. Vol. 53:507-512, 1992.

31. Rendón, A. "Policosanol a study of its genotoxicity and teratogenicity in rodent". Toxicology letters. Suppl, Abstracts of the 9th Intern. Congress o Toxicology, Rome: 200-248, 1992.
32. Rodríguez-Echenique, C.: "Estudio del efecto sobre lípidos y lipoproteínas séricos y de la tolerancia al tratamiento oral con dosis crecientes de Ateromixol (PPG) en monos (Masaca arctoides)". Archiv. Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. Vol. II: 74-79, 1992.
33. Dr. Schettler Gotthard: Atherosclerosis, Edit. Salvat S.A., 1963, p. 161-190.
34. Rex. Montgomery: Bioquímica, Edit. Publicaciones Mosby-Year, Wolte Publishing 19, p. 443-472.
35. Soholow. Maurice: Cardiología Clínica, Edit. El Manual moderno S.A. de C.V. México, D.F., 1988, p. 129-141.
36. Revista Medica policosanol (PPG-5): Fusterg. S.A. de C.V, 1996, p. 6-7.
37. Soltero, Y.: "Estudios coparativos doble ciego de la eficacia y tolerancia del policosanol v.s. bezafibrato en pacientes con hiperlipidemia tipo II". Archivos Venezolanos de farmacología y terapeutica. Vol 12: 71-76, 1993.

38. Dres. Soltero, Y. Coimenaes, J. Arias, F.: "Ensayo doble ciego para la evolución del policosanol en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia Tipo II". Archivos Venezolanos de Farmacología y terapéutica. Vol 12: 65-70, 1993.
39. Soltero, I: "Ensayo doble ciego para la evolución del policosanol en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia Tipo II", ARCHIVO VENEZOLANOS DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA. Vol. 12: 65-70, 1993.
40. Dres. Saisy, Carbajal. M.L. Arruzabala, Vivían, M.: "Efectos del policosanol y su interacción con aspirina en modelos de Isquemia Cerebral". Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. Vol 12: 42-44, 1993.
41. W.D. Recltsma, Serie Jonxis: Aterosclerosis, Edit. El Manual Moderno, México, D.F., 1979, p. 1-30.
42. Kroon, A.P. Hand, K.M. Huffjw and Albert, A.W.: "The effects of mevinolin on serum cholesterol levels in whih endogenous hypercholesterolemia atheroscleosis". Vol. 44:41-48, 1992.
43. Cruz-Bustillo, D.: "Efecto hipocolesterolémico del Ateromixol (PPG) en el cerdo en ceba". Revista CENIC Ciencias Biológicas. Vol 22:1-62, 1991.

44. Soltero, I "Estudio comparativo doble ciego de la eficacia y tolerancia del policosanol v.s. bezafibrato en pacientes con hiperlipidemias Tipo II". ARCHIVOS VENEZOLANOS DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA. Vol 12:71-76, 1993.