

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

UNIVERSIDAD MOTOLINIA.

FACULTAD DE QUÍMICA.

Vol. 229

"ACCION DEL ACIDO NICOTINICO SOBRE
EL NIVEL DE COLESTEROL SANGUINEO
EN PERROS CON DIETA ALTA EN
COLESTEROL"

TESIS

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta:

ADELA CUELLAR IBAÑEZ

México, D. F.

1957



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.

A mis queridos Padres.

A mis Hermanos.

Al Dr. Armando Nava, por su acertada dirección.

*A la Sra. Elena L. de Ugalde,
por su valiosa cooperación.*

*Doy las gracias a los "Laboratorios Madomos
Pharmaceutical de México", por haberme pro-
porcionado los medios para realizar el presente
trabajo.*

- 1- Introducción
- 2- Método empleado
- 3- Resultaao experimental
- 4- Discusión de datos
- 5- Interpretación y conclusiones
- 6- Resumen
- 7- Bibliografía

I N T R O D U C C I O N

Comesaña F., Nava A. y colaboradores (1), reportaron en un trabajo anterior la acción hipocolesterolémica del Acido Nicotínico, acción observada desde 1955 por el Dr. Demetrio Sodi - Pallares (2), en pacientes tratados con dicha droga. Altschul R. y Herman I. H. (3 y 10), a su vez, reportaron también esta acción estudiada en conejos y en un pequeño grupo de pacientes.

Los estudios de Comesaña F., Nava A. y colaboradores, señalan la gran rapidez de la acción hipocolesterolémica del Acido Nicotínico así como la acción potenciadora cuando se administran simultáneamente el ácido nicotínico y la fenilacetamida.

El interés, cada día mayor por encontrar drogas hipocolesterolemiantes que se puedan aplicar rutinariamente en el tratamiento de la arterioesclerosis, ha intensificado el estudio de nuevas drogas tales como: el sitosterol (4), la 4-colestanona (5) y la fenilacetamida (6 y 7), algunas de las más estudiadas.

Sin embargo, Nava A. y Comesaña F. (8), hacen notar que para el estudio farmacológico sistemático es necesario basar la experimentación en los conceptos fisiopatológicos, ya que existen drogas que no actúan en sujetos normales y sí tienen acción en sujetos con alteraciones fisiopatológicas y viceversa. Este concepto nos ha orientado en la presente tesis y como ya se cita (1), no sólo es necesario conocer la acción del ácido nicotínico en sujetos con niveles de colesterol normales, sino en sujetos con hipercolesterolemia, de aquí que esta investigación la hayamos realizado en perros con dietas altas en colesterol y con niveles altos de colesterol en plasma.

En el presente trabajo no sólo estudiamos el ácido nicotínico hipocolesterolémico de acción rápida, sino también la fenilacetamida hipocolesterolemiante de acción lenta y la combinación de ambas drogas en perros con dietas altas en colesterol.

Es importante hacer notar que la combinación del ácido nicotínico y la fenilacetamida viene a ocupar un lugar prominente entre los hipercolesterolémicos, ya que se asocian dos drogas, una de acción inmediata y otra de acción prolongada.

Para producir descensos significantes del colesterol sanguíneo, es necesario administrar la fenilacetamida por más de 6 a 8 semanas, lográndose así descensos del 6.7 al 10% (6). La fenilacetamida actúa inhibiendo la síntesis de colesterol (9).

La 4-colestenona, que reduce la capacidad del hígado para -- convertir el acetato en colesterol (5); tiene el inconveniente -- de inducir la producción de arterioesclerosis cuando se administra por largo tiempo.

El sitosterol produce hipocolesterolemia sólo cuando se administra continuamente de 30 a 45 días (4).

El ácido nicotínico a la dosis de 50 mg. diarios, produce un descenso en el primer día del 26% y en el cuarto día del 21%. Comesaña F. y Nava A. (1), obtienen que la fenilacetamida descien- de los niveles de colesterol del 4% al 14%.

La asociación de ácido nicotínico y fenilacetamida producen, según los autores ya citados, un descenso de las cifras de colesterol del 49% en el primer día y del 47% en el cuarto día. Estos experimentos se realizaron en perros con niveles normales de colesterol, por lo que fué necesario conocer esta acción en ani-

males con dietas y niveles sanguíneos altos en colesterol.

METODO DE ESTUDIO

Los experimentos se realizaron en perros machos cuyo peso varió entre 16 y 20 kg. Fueron alimentados dos veces al día, en la tarde con la dieta normal del grupo control y en la mañana se les administró a cada uno, por vía oral, 3 g. de colesterol suspendidos en 40 ml. de aceite de ajonjolí. Esta dieta se mantuvo durante todo el curso del experimento. En los primeros días se esperó a obtener niveles altos de colesterol en plasma, que generalmente se obtuvieron entre los 7 y 15 días, como se muestra en los resultados. Al final de este lapso de tiempo se administraron las drogas en estudio, continuándose con la dieta alta en colesterol durante todo el tiempo en que se administraron las drogas.

Los perros se dividieron en tres lotes: al primer lote se le administró 100 mg. de Acido Nicotínico diariamente, por vía oral, durante cuatro días en unos perros y durante doce días en otros, como se reporta en los cuadros Nos. 1 y 2; al segundo lote, una vez alto el nivel de colesterol, se le administró, por vía oral, 100 mg. de Acido Nicotínico y 400 mg. de Fenilacetamida diariamente durante nueve días; al tercer lote, también una vez alto el colesterol, se le administró por vía oral 400 mg. de Fenilacetamida durante ocho días.

Una vez observada la acción de la droga en estudio, se suspendió su administración, continuando la dieta alta en colesterol de

males con dietas y niveles sanguíneos altos en colesterol.

METODO DE ESTUDIO

Los experimentos se realizaron en perros machos cuyo peso varió entre 16 y 20 kg. Fueron alimentados dos veces al día, en la tarde con la dieta normal del grupo control y en la mañana se les administró a cada uno, por vía oral, 3 g. de colesterol suspendidos en 40 ml. de aceite de ajonjolí. Esta dieta se mantuvo durante todo el curso del experimento. En los primeros días se esperó a obtener niveles altos de colesterol en plasma, que generalmente se obtuvieron entre los 7 y 15 días, como se muestra en los resultados. Al final de este lapso de tiempo se administraron las drogas en estudio, continuándose con la dieta alta en colesterol durante todo el tiempo en que se administraron las drogas.

Los perros se dividieron en tres lotes: al primer lote se le administró 100 mg. de Acido Nicotínico diariamente, por vía oral, durante cuatro días en unos perros y durante doce días en otros, como se reporta en los cuadros Nos. 1 y 2; al segundo lote, una vez alto el nivel de colesterol, se le administró, por vía oral, 100 mg. de Acido Nicotínico y 400 mg. de Fenilacetamida diariamente durante nueve días; al tercer lote, también una vez alto el colesterol, se le administró por vía oral 400 mg. de Fenilacetamida durante ocho días.

Una vez observada la acción de la droga en estudio, se suspendió su administración, continuando la dieta alta en colesterol de

tres a cuatro días más, para luego suspenderla y continuar con la dieta normal.

El colesterol total y esterificado se dosificó en el plasma. Las muestras se tomaron en algunos casos diariamente y en otros - cada tercer día durante todo el curso del experimento con las drogas y de cinco a seis días después de suspendida la dieta alta en colesterol. Los datos se muestran en las tablas de los resultados experimentales.

El colesterol se dosificó por el Método de Bloor.

METODO DE BLOOR PARA DETERMINAR COLESTEROL TOTAL
Y ESTERES DEL COLESTEROL.

Reactivos:

- a).- Reactivo de Bloor (tres partes de alcohol etílico y una parte de éter etílico).
- b).- Solución alcohólica de digitonina al 1% (1 g. de digitonina en 100 ml. de alcohol etílico de 45%).
- c).- Reactivo de anhídrido acético-ácido sulfúrico-cloroformo (en un frasco, con tapón esmerilado, se ponen 15 ml. de anhídrido acético, 1 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 24 ml. de cloroformo. Se agita muy bien y se deja enfriar. Este reactivo debe de prepararse al momento de usarse).
- d).- Cloroformo.

Método para dosificar Colesterol Total y Esteres del Colesterol.

Se pone 1 ml. de plasma en un tubo aforado de 25 ml. Se afora con el reactivo de Bloor (a). Se tapa y se agita vigorosamente por un minuto. Se coloca horizontalmente en la obscuridad por 30 minutos. Se filtra rápidamente. Se ponen 5 ml. del líquido filtrado en un vasito. Esto es para la determinación del colesterol total.

Luego se ponen 10 ml. del líquido filtrado en un vaso de Precipitado y se agrega 1 ml. de solución alcohólica de digitonina (b). Esto es para la determinación de los ésteres del colesterol. Se evapora el líquido de ambos vasitos a sequedad.

El residuo de los 5 ml. se extrae con 5 ml. de cloroformo (d) y se pone en un tubo de espectrofotómetro. Se le agregan 5 ml. --

del reactivo de anhídrido acético-sulfúrico-cloroformo (c), y se pone a baño maría a 26°-27° por 9 minutos. Se lee a los 10 minutos usando filtro 650 contra un blanco de agua destilada.

El otro residuo, de los 10 ml. se extrae con pequeñas porciones de éter de petróleo y se filtra. Este líquido se evapora de nuevo en un vasito. Este residuo se extrae con 5 ml. de cloroformo y se determina en la misma forma que para el colesterol total.

Manera de calcular el Colesterol por medio de Curva.

Se prepara una solución standard disolviendo 40 mg. de colesterol puro en 250 ml. de cloroformo en un matraz volumétrico. 5 ml. de esta solución son equivalentes a un plasma conteniendo 400 mg% de colesterol.

Se toman 1, 2, 3 y 4 ml. de esta solución y se aforan, respectivamente a 5 ml. con cloroformo. Estas diluciones son equivalentes a un plasma conteniendo 80, 160, 240 y 320 mg% de colesterol.

A cada una de las diluciones anteriores se les agrega 5 ml. del reactivo (c) y se pone a baño maría a 26°-27° en la obscuridad por 9 minutos. Se lee a los 10 minutos con filtro 650 contra un blanco de agua destilada.

Las diferentes lecturas de transmisión se pasan a un papel semilogarítmico y se traza la curva. En el eje de las ordenadas se ponen los mg. de colesterol por 100 ml. de plasma y en el eje de las abscisas la transmisión.

Esta curva sirve para la determinación de colesterol total. Para calcular los ésteres de colesterol con esta misma curva, los datos que nos da ésta se dividen entre dos.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

En las Tablas Nos. 1 y 2 se anotan las cifras de colesterol total, colesterol libre y colesterol esterificado del lote de animales a los que se les administró 100 mg. de ácido nicotínico diariamente por vía oral. En estas tablas se puede apreciar cómo -- con la dieta alta en colesterol suben considerablemente los niveles de colesterol sanguíneo. En los perros 1, 2 y 3 se administró la dieta alta en colesterol durante 15 días y a los perros 4 y 5 durante 10 días; al cabo de este tiempo se les administró el ácido nicotínico.

El ácido nicotínico produjo un descenso del colesterol en sangre que se apreció desde las 24 horas después de iniciado el tratamiento. Al suspender el ácido nicotínico y continuar la dieta alta en colesterol, volvió a ascender el nivel del colesterol sérico.

A los perros 4 y 5 se les suspendió la dieta alta en colesterol tres días después de suspendida la administración del ácido nicotínico, continuando la alimentación con la dieta normal. Como se aprecia en la Tabla No. 2, el colesterol sanguíneo descien- de a las cifras normales.

Los niveles de colesterol obtenidos en los perros a los que se les administró 100 mg. de ácido nicotínico y 400 mg. de fenil- acetamida diariamente por vía oral, se proporcionan en las Tablas 3 y 4, en las que se puede apreciar que la dieta alta en colesterol elevó el colesterol en sangre y al administrar las drogas se produjo un descenso no obstante que se continuó con la dieta alta en colesterol.

El descenso en los niveles de colesterol sérico que se produjo por la asociación del ácido nicotínico y de la fenilacetamida, fué mayor y más sostenido que cuando se administraron las drogas sólo. Al suspender éstas se elevó el nivel de colesterol nuevamente y al administrar la dieta normal, el colesterol volvió a -- las cifras normales.

En las Gráficas Nos. 1, 2, 3 y 4 se proporcionan las cifras de colesterol total, libre y esterificado de los perros en los -- que se estudió la acción del ácido nicotínico previo aumento del colesterol sérico.

En las Gráficas 5, 6, 7, 8 y 9 se proporcionan las cifras de colesterol total, libre y esterificado de los perros en los que -- se estudió la acción de la asociación de ácido nicotínico y fenilacetamida, así como las variaciones con las dietas normales y altas en colesterol.

En las Gráficas Nos. 10, 11 y 12 se proporcionan las cifras de colesterol total, libre y esterificado en los perros en los -- que se estudió la acción de la fenilacetamida.

Como se puede apreciar, la asociación de 100 mg. de ácido nicotínico y 400 mg. de fenilacetamida administrados diariamente -- por vía oral a perros con niveles altos en colesterol y con dieta continua alta en colesterol, produjo descenso de los niveles de -- colesterol mayores y más sostenidos que cuando se administraron -- las drogas separadas.

D I S C U S I O N .

Los datos experimentales muestran que tanto el ácido nicotínico como la fenilacetamida s6los o asociados, poseen acción hipocolesterol6mica en perros con niveles altos de colesterol y -- dietas altas en colesterol.

El ácido nicotínico posee acción hipocolesterol6mica r6pida, descendiendo los niveles de colesterol desde la primera dosis y su efecto se mantiene permaneciendo bajos los niveles de colesterol no obstante que se continúa la dieta alta en colesterol.

Es interesante hacer notar, que si bien en los perros con nivel de colesterol normal se ha encontrado (1) que el ácido nicotínico puede producir algunas veces un aumento en el nivel de colesterol cuando se administra por más de 6 días, en los perros con niveles de colesterol altos y dieta alta en colesterol, este efecto secundario no aparece y permanecen bajos los niveles de -- colesterol durante todo el tiempo en que se administr6 el ácido nicotínico.

La fenilacetamida produjo un descenso del nivel de colesterol en los perros estudiados, que fu6 menor y más lento que el -- producido por el ácido nicotínico.

La asociación de ácido nicotínico y fenilacetamida produjo un descenso marcado del nivel de colesterol en plasma más r6pido y sostenido que el producido cuando se administraron las drogas s6las. La administración de ácido nicotínico y fenilacetamida mantuvo bajos los niveles de colesterol en plasma.

El hecho de que al suspender la administración del ácido ni-

cotínico sólo o asociado a la fenilacetamida eleve el nivel de colesterol en plasma, prueba la acción hipocolesterolemia de estas drogas.

La dieta alta en colesterol no causó un aumento permanente de las cifras de colesterol en plasma durante el tiempo en que se administró, ya que al suspenderla vuelve a descender el nivel de colesterol. Sin embargo, nuestros resultados son demostrativos para afirmar la acción hipocolesterolemia de las drogas estudiadas, puesto que producen descenso del colesterol a pesar de que se continúa la dieta alta en colesterol.

Merece comentario el hecho de que la acción de la asociación de ácido nicotínico y fenilacetamida es más marcada mientras más altos son los niveles de colesterol en plasma.

Los experimentos muestran que el ácido nicotínico sólo o asociado a la fenilacetamida no sólo desciende el colesterol en perros con dieta normal (1), sino también en perros con hipercolesterolemia provocada con dieta alta en colesterol.

El hecho de que haya una potenciación en la acción hipocolesterolemia del ácido nicotínico y la fenilacetamida, habla en favor de un mecanismo de acción diferente; sin embargo, en nuevos estudios estamos investigando el mecanismo de acción íntimo del ácido nicotínico con respecto a su acción hipocolesterolemia.

Por todo lo anterior, creemos que la asociación de ácido nicotínico y fenilacetamida llene un lugar en la terapéutica hipocolesterolemia en padecimientos tales como: arterioesclerosis, aterosclerosis, artritis crónica, coronaritis, insuficiencia hepática, ictericia obstructiva, litiasis biliar, diabetes, obesidad y nefrosis.

R E S U M E N .

- 1.- Se estudia en perros con hipercolesterolemia provocada con dietas altas en colesterol, la acción sobre los niveles de colesterol en plasma del ácido nicotínico sólo y asociado a la fenilacetamida.
- 2.- La asociación del ácido nicotínico y la fenilacetamida produce un efecto hipocolesterolemiante rápido y prolongado en perros con niveles de colesterol alto y dieta sostenida alta en colesterol.
- 3.- La asociación de ácido nicotínico y fenilacetamida produce un descenso de los niveles de colesterol más rápido y sostenido que el producido por las mismas drogas cuando se administran solas.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Comesaña F., Nava A. y colaboradores. En prensa 1957.
- 2.- Sodi Fallares D. Comunicación personal 1955.
- 3.- Altschul R. y Herran I. H. Arch. Biochem. and Biophys. 51:308, 1954.
- 4.- Shipley R. E. Trans. New York Academic of Science. 18: 111, 1955.
- 5.- Tomkins y colaboradores. J. Biol. Chem. 203:781, 1953.
- 6.- Cottet, Redel, Krum-Heller y Tricaud. Bull de l'Acad. N. de Med. 27:441, 1953.
- 7.- Cottet, Vignalou, Redel y Belcour. Bull et Mem. de la Soc. Med. de Hop. de Paris, 26 y 27:903, 1953.
- 8.- Nava F. A. y Comesaña F. En prensa 1957.
- 9.- Steinberg y Fredrickson.- Circulation 12:493, 1955.
- 10.- Altschul. R. Hoffer y Stephen. Arch. Biochem. 54:558, 1955.

L.E. DE GRÁFICAS:

En las Gráficas Nos. 1, 2 y 3:

- A = Dieta alta en colesterol.
- B = Dieta alta en colesterol y administración de 100 mg. de Acido Nicotínico diario.
- C = Dieta alta en colesterol.

En la Gráfica No. 4:

- A = Dieta alta en colesterol.
- B = Dieta alta en colesterol y administración de 100 mg. de Acido Nicotínico diario.
- C = Dieta alta en colesterol.
- D = Dieta Normal.

En las Gráficas Nos. 5, 6, 7, 8 y 9:

- A = Dieta alta en colesterol.
- B = Dieta alta en colesterol y administración de 100 mg. de Acido Nicotínico y 400 mg. de fenil acetarida diariamente.
- C = Dieta alta en colesterol.
- D = Dieta Normal.

En las Gráficas Nos. 10, 11 y 12:

- A = Dieta alta en colesterol.
- B = Dieta alta en colesterol y 400 mg. de fenilacetarida diarios.
- C = Dieta alta en colesterol.
- D = Dieta Normal.

Ordenadas = Colesterol en miligramos por 100 ml. de plasma.

Abcisas = Días.

PIE DE GRAFICAS (Continuación).

- T = Colesterol Total.
- E = Colesterol Esterificado.
- L = Colesterol Libre.
- M = Media.
- σ = Desviación Standard.
- E. T. = Error Tipo.

CUADRO N° 1

Perrito N°		Dieta alta en Colesterol					D. Alta en Colesterol + Ac. NICOTINICO					Dieta con Colesterol	
		Control Dia	3 ^o Dia	8 ^o Dia	10 ^o Dia	14 ^o Dia	15 ^o Dia	16 ^o Dia	17 ^o Dia	18 ^o Dia	21 ^o Dia	23 ^o Dia	25 ^o Dia
1	T	195	263	290	320	310	320	293	320	255	260	290	315
	E	105	85	105	127	132	122	127	135	85	85	80	112
	L	90	178	185	193	178	198	165	185	109	195	200	203
2	T	188	263	300	302	285	302	262	310	285	255	255	305
	E	110	93	130	142	134	92	114	151	85	80	63	120
	L	88	170	170	160	151	210	148	159	180	175	192	185
3	T	278	310	345	328	328	345	302	335	225	262	310	350
	E	99	139	124	182	186	127	116	131	92	80	80	117
	L	179	171	221	146	142	218	186	204	163	202	250	233
M	T	223	278	311	318	307	322	285	321	258	259	291	323
	E	103	105	119	150	150	113	119	139	87	68	67	116
	L	119	173	192	188	157	208	165	182	170	190	214	207
σ	T	4708	27.1	29.3	13.3	21.6	21.5	21.0	12.6	5.7	3.6	27.5	23.6
	E	5.87	29.1	13.07	28.4	30.5	18.9	7.0	10.5	3.8	10.3	10.8	4.0
	L	51.9	4.3	26.2	24.1	18.7	10.09	19.02	22.6	8.6	14.03	31.4	24.2
E.T.	T	272	15.9	16.9	7.6	12.4	12.4	12.1	7.2	3.2	20.8	15.8	13.6
	E	3.3	17.1	7.5	18.4	17.6	10.9	4.04	6.06	2.2	5.9	6.2	2.3
	L	305	2.5	15.1	13.9	10.8	5.8	10.9	13.06	4.9	8.1	18.1	13.9

CUADRO N° 2

Perra N°	Dieta alta en Colesterol						Dieta alta en COLESTEROL + Acido NICOTINICO										Dieta en Colesterol		Dieta Normal				
	3 ^a Dia	5 ^a Dia	7 ^a Dia	10 ^a Dia	11 ^a Dia	12 ^a Dia	13 ^a Dia	14 ^a Dia	15 ^a Dia	16 ^a Dia	18 ^a Dia	20 ^a Dia	22 ^a Dia	24 ^a Dia	26 ^a Dia	28 ^a Dia	29 ^a Dia	31 ^a Dia	32 ^a Dia	35 ^a Dia	38 ^a Dia		
4	T	215	225	285	265	260	275	292	320	302	310	270	278	262	260	278	295	310	280	302	290	302	278
	E	87	67	89	107	120	122	151	131	108	78	124	117	117	72	94	124	102	137	110	145	122	120
	L	128	158	216	168	160	153	141	189	195	234	146	161	145	188	184	171	208	143	192	145	180	158
5	T	210	233	270	285	278	275	292	328	335	320	310	290	292	328	335	350	302	320	305	302	278	270
	E	74	69	75	124	142	120	172	165	115	147	139	107	131	142	151	115	127	151	137	106	106	120
	L	136	164	195	161	136	155	120	163	220	173	171	183	161	186	184	235	175	169	168	196	172	150
M	T	212	225	277	275	279	275	292	324	318	315	290	284	277	294	306	322	306	300	303	296	290	274
	E	80	68	72	115	131	121	161	148	110	111	131	112	124	107	122	119	114	144	123	125	114	120
	L	132	161	205	159	148	154	130	176	208	203	158	172	153	187	184	203	191	156	180	170	176	154
σ	T	36	56	106	14.1	1.4	0	0	5.8	23.3	7.07	28.2	8.4	21.2	48.08	40.3	38.8	5.5	28.2	2.2	8.4	16.9	5.6
	E	9.2	1.4	4.2	12.04	15.5	1.4	14.8	24.4	6.4	50.2	10.6	7.07	9.8	49.4	40.3	6.4	17.6	9.8	19.1	27.5	11.3	0
	L	5.6	4.2	14.8	2.2	16.9	1.4	14.8	18.3	16.9	4.31	17.6	15.5	11.3	1.4	0.0	45.2	23.3	18.3	16.9	36.06	5.6	5.6
E.T	T	2.5	4.0	7.5	10.0	1.0	0.0	0.0	4.0	16.6	5.05	20.1	6.0	15.1	34.3	28.7	27.7	4.0	20.1	1.5	6.0	12.0	4.0
	E	6.5	1.0	3.0	8.6	11.0	1.0	10.5	17.1	4.5	35.8	7.5	5.05	7.0	35.2	28.7	4.5	12.5	7.0	13.6	19.6	8.07	0.0
	L	4.0	3.0	10.5	1.5	12.0	1.0	10.5	13.0	12.0	30.7	12.5	11.0	8.0	1.0	0.0	32.2	16.6	13.0	12.0	25.7	4.0	4.0

CUADRO N° 3

Perro N°	Dieta alta en Colesterol				Dieta alta en Colesterol + Ac. Nicotínico → FENILACETAMIDA												Dieta alta en Colesterol		Dieta Normal				
	Control Día	2ª Día	4ª Día	7ª Día	8ª Día	9ª Día	10ª Día	11ª Día	12ª Día	13ª Día	14ª Día	15ª Día	17ª Día	19ª Día	21ª Día	23ª Día	25ª Día	26ª Día	28ª Día	29ª Día	31ª Día	35ª Día	
1	T	260	280	315	315	290	290	290	302	310	270	228	250	278	230	215	240	248	262	270	270	285	285
	E	65	80	112	135	139	102	127	120	75	99	81	110	119	92	99	95	110	107	112	114	140	114
	L	195	200	233	180	151	188	163	182	235	171	147	140	159	138	116	145	138	155	158	156	145	171
2	T	255	255	305	305	305	310	310	345	345	318	270	310	255	260	270	270	260	278	285	275	270	270
	E	80	63	120	140	107	82	127	105	94	115	142	142	114	110	124	132	120	107	102	110	86	87
	L	175	192	185	165	198	218	183	240	251	203	128	168	141	150	146	138	140	171	183	165	189	183
3	T	262	310	350	330	355	345	365	355	355	318	292	302	248	250	240	278	240	305	328	315	340	310
	E	60	60	117	150	114	142	145	142	152	102	135	127	105	124	99	125	155	135	120	125	145	102
	L	202	250	233	180	241	203	220	213	203	216	157	175	143	126	141	153	85	170	208	190	195	208
M	T	259	281	323	316	316	315	321	334	336	302	263	287	260	246	241	262	249	281	294	286	298	288
	E	68	67	116	141	120	112	133	122	107	105	119	126	112	108	107	117	128	116	111	116	123	101
	L	190	214	207	175	196	203	188	211	229	196	144	161	147	138	134	145	121	165	183	170	174	187
σ	T	3.6	275	23.6	12.6	34.04	27.8	38.8	28.1	23.6	27.6	32.5	31.7	15.6	15.2	22.5	20.04	10.04	21.7	30.09	24.6	33.5	20.19
	E	10.3	10.6	5.7	7.6	18.8	26.4	10.3	18.6	40.1	8.4	33.3	15.1	8.1	16.06	14.4	19.6	23.6	16.1	9.0	7.7	32.7	13.5
	L	14.3	31.4	19.4	8.6	59.2	15.0	28.9	29.03	24.4	23.1	14.7	18.5	9.8	9.7	16.06	7.4	31.2	8.9	25.0	24.9	26.3	18.8
T.E.	T	2.1	13.1	13.8	7.9	20.02	16.3	22.8	16.5	13.8	16.2	19.1	18.6	9.2	8.9	16.2	11.8	5.9	12.8	17.7	14.5	19.7	11.8
	E	6.05	6.3	3.3	4.4	9.9	15.5	8.05	10.9	23.6	4.9	18.6	9.4	9.8	9.4	8.5	11.5	13.9	9.5	5.3	4.5	19.2	7.9
	L	8.4	18.9	11.4	5.06	29.5	8.8	17.0	17.07	14.3	13.6	8.6	10.8	5.8	5.7	9.4	4.3	18.3	5.2	14.7	14.6	15.5	11.05

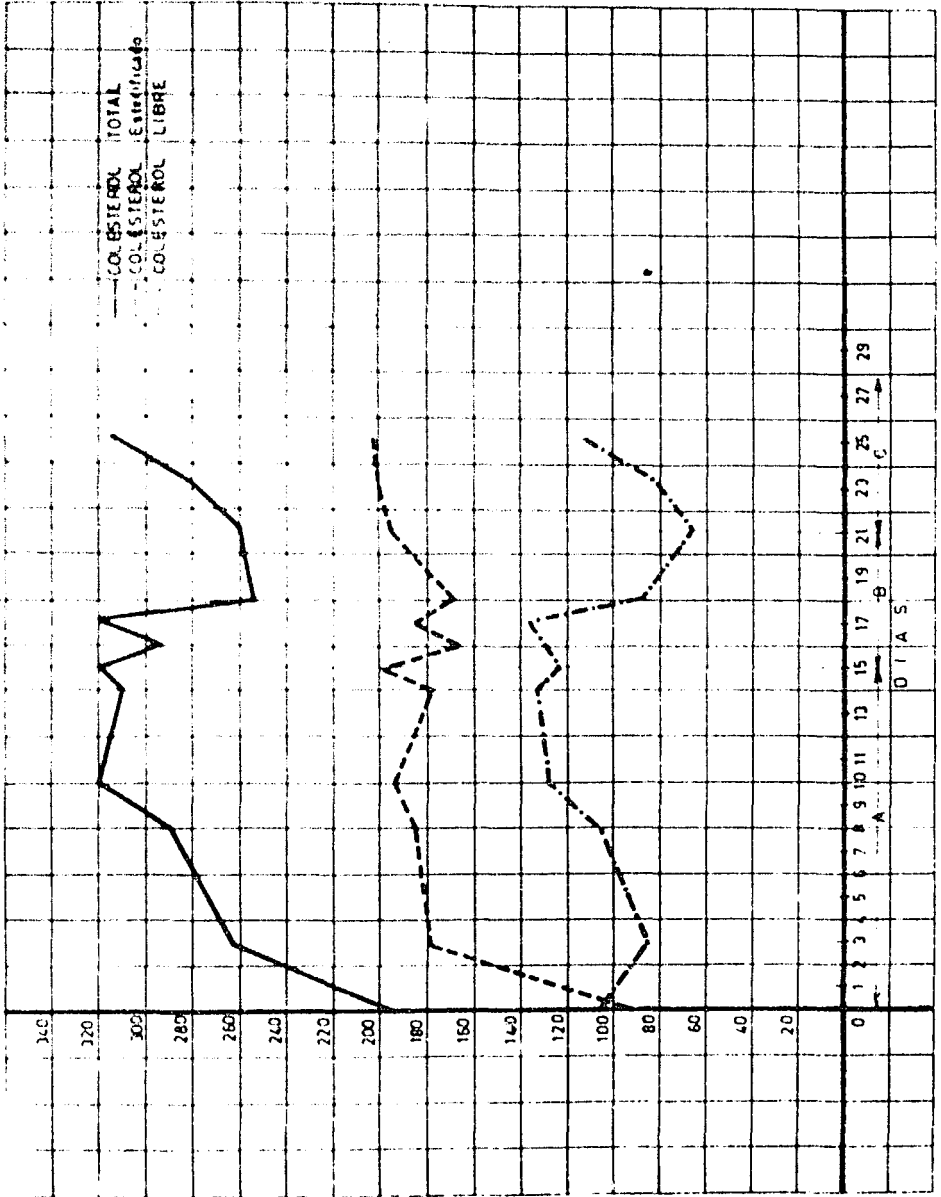
CUADRO N° 4

Perro Nº		Dieta alta en Colesterol			D. alta en Colesterol + Ac. Nicotínico + Fenilacetamida									D. Alta en Colesterol			Dieta Normal		
		control Dia	2º Dia	4º Dia	7º Dia	10º Dia	12º Dia	14º Dia	16º Dia	19º Dia	21º Dia	23º Dia	25º Dia	26º Dia	28º Dia	30º Dia	32º Dia	35º Dia	37º Dia
4	T	278	255	278	292	270	285	270	262	292	270	255	270	262	235	255	228	218	200
	E	120	99	139	114	120	118	114	97	97	114	117	124	79	107	92	127	91	69
	L	158	156	139	178	150	167	156	165	195	156	138	146	183	128	163	101	127	131
5	T	270	270	240	315	315	310	280	280	275	270	265	270	278	245	250	235	235	210
	E	120	116	135	116	132	106	135	90	114	102	100	87	87	110	87	117	97	79
	L	150	154	105	199	183	204	145	190	161	168	165	183	191	135	163	118	138	131
M	T	274	262	259	303	292	297	275	271	283	270	260	270	270	240	252	231	226	205
	E	120	107	137	132	126	112	124	93	105	108	108	105	83	108	89	122	94	74
	L	154	155	122	188	166	185	150	177	178	162	151	164	187	131	163	109	132	131
σ	T	5.6	10.1	26.8	16.2	31.8	17.6	7.07	12.7	12.04	0.0	7.07	0.0	11.3	7.07	3.6	3.6	12.04	7.07
	E	0.0	12.04	2.8	24.08	8.4	8.4	14.8	5.0	12.04	8.4	12.04	26.1	5.6	1.7	3.6	7.07	4.2	7.07
	L	5.6	1.4	24.07	14.8	23.3	26.1	7.8	17.6	24.07	8.4	19.1	26.1	5.6	5.0	0.0	12.04	7.8	0.0
E.T.	T	4.0	7.5	19.1	11.6	22.7	12.5	5.05	9.07	8.6	0.0	5.05	0.0	8.07	5.05	2.5	2.5	8.6	5.05
	E	0.0	8.6	2.0	17.2	6.0	6.0	10.5	3.5	8.6	6.0	8.6	18.6	4.0	1.2	2.5	5.05	3.0	5.05
	L	4.0	1.0	17.2	16.6	16.6	18.6	5.5	12.5	17.01	6.0	13.6	18.6	4.0	3.5	0.0	8.6	5.5	0.0

CUADRO Nº 5

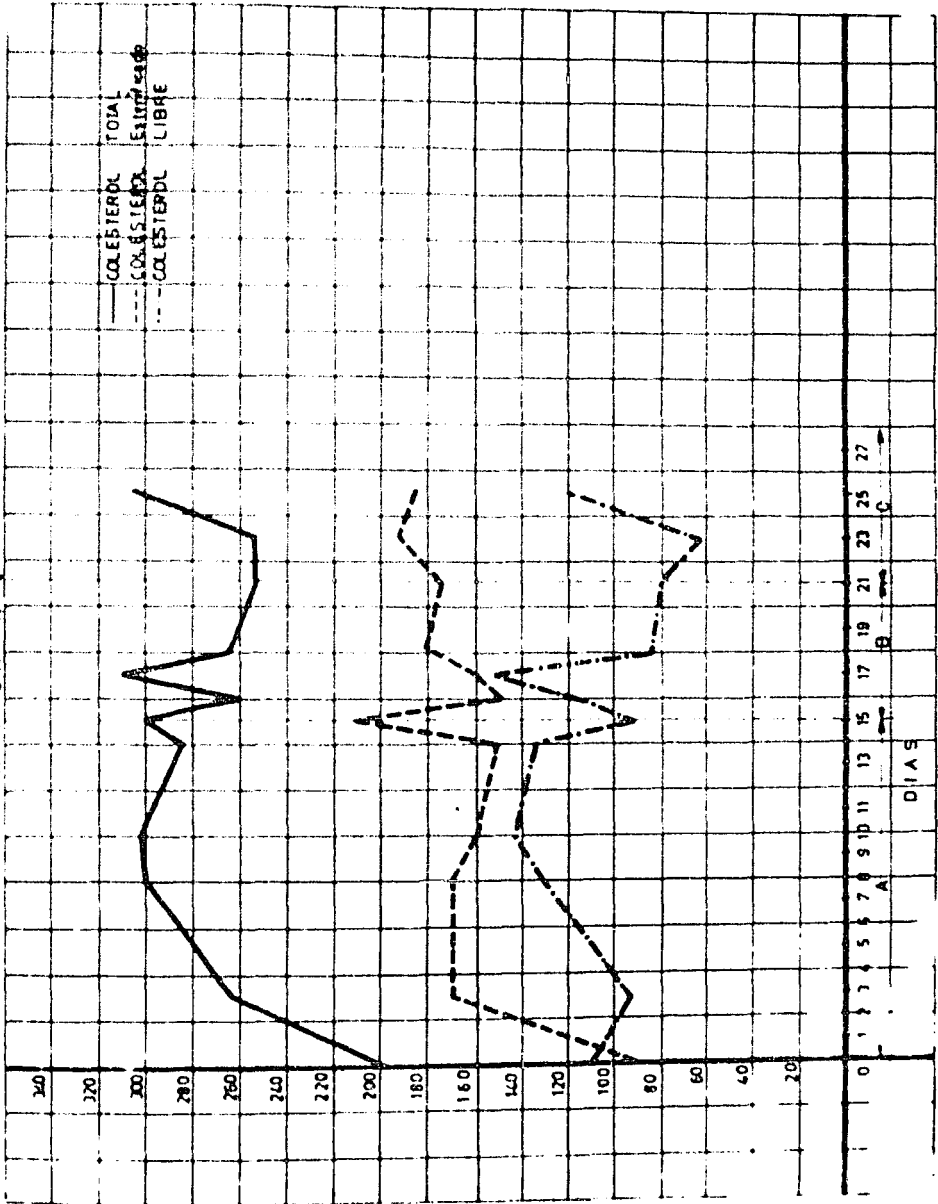
Perro Nº		Dieta alta en Colesterol				Dieta alta en COLESTEROL+ FENILACETAMIDA								D. Alta en Colesterol		Dieta Normal			
		1º Dia	2º Dia	4º Dia	7º Dia	10º Dia	12º Dia	14º Dia	16º Dia	19º Dia	21º Dia	23º Dia	25º Dia	26º Dia	28º Dia	30º Dia	32º Dia	35º Dia	37º Dia
1	T	285	270	310	340	285	285	280	280	285	275	262	260	278	255	292	248	210	205
	E	114	112	155	155	139	142	135	119	135	122	115	74	110	124	109	135	102	74
	L	171	158	155	185	146	143	145	161	150	153	147	186	168	131	183	113	108	131
2	T	270	265	290	315	285	270	262	270	280	275	255	265	285	235	280	255	245	235
	E	87	124	142	124	132	124	105	90	117	131	110	102	100	122	105	120	109	79
	L	183	141	148	191	153	146	157	180	163	144	145	163	105	113	175	135	136	158
3	T	310	295	240	365	328	355	330	315	305	310	318	292	305	270	305	260	248	235
	E	102	137	167	132	167	110	175	120	115	131	142	110	95	122	102	127	92	62
	L	208	158	73	233	161	245	155	195	190	179	176	182	210	148	203	133	156	173
M	T	288	276	280	340	299	303	290	288	290	286	278	272	289	253	292	254	234	255
	E	101	124	154	137	146	125	138	109	122	128	122	95	101	122	105	127	101	71
	L	187	152	125	203	153	178	152	178	167	158	156	177	187	130	187	127	133	153
σ	T	20.1	16.09	36.05	25.0	24.8	45.3	35.2	23.6	13.2	20.2	34.5	17.1	14.0	17.5	12.4	6.0	21.1	17.3
	E	13.8	12.2	12.5	16.09	18.5	16.03	35.1	17.05	11.0	5.1	17.1	18.8	7.6	2.0	5.0	7.4	9.0	8.7
	L	16.8	9.7	45.4	26.1	7.4	58.04	6.4	17.05	20.4	18.1	17.3	12.2	21.1	17.5	14.4	12.1	24.1	21.1
E.T.	T	11.8	9.4	21.2	14.7	14.5	26.6	20.7	13.8	7.7	11.8	20.3	10.0	8.2	10.3	8.9	3.5	12.4	10.1
	E	8.1	7.2	7.3	9.4	10.8	9.4	20.6	10.0	6.4	3.0	10.0	11.05	4.4	1.2	2.9	4.3	5.3	5.1
	L	11.05	5.7	26.7	15.3	4.3	34.1	3.7	10.0	12.0	10.6	10.1	7.1	12.4	10.3	8.4	7.1	14.1	12.4

GRAFICA Nº 1

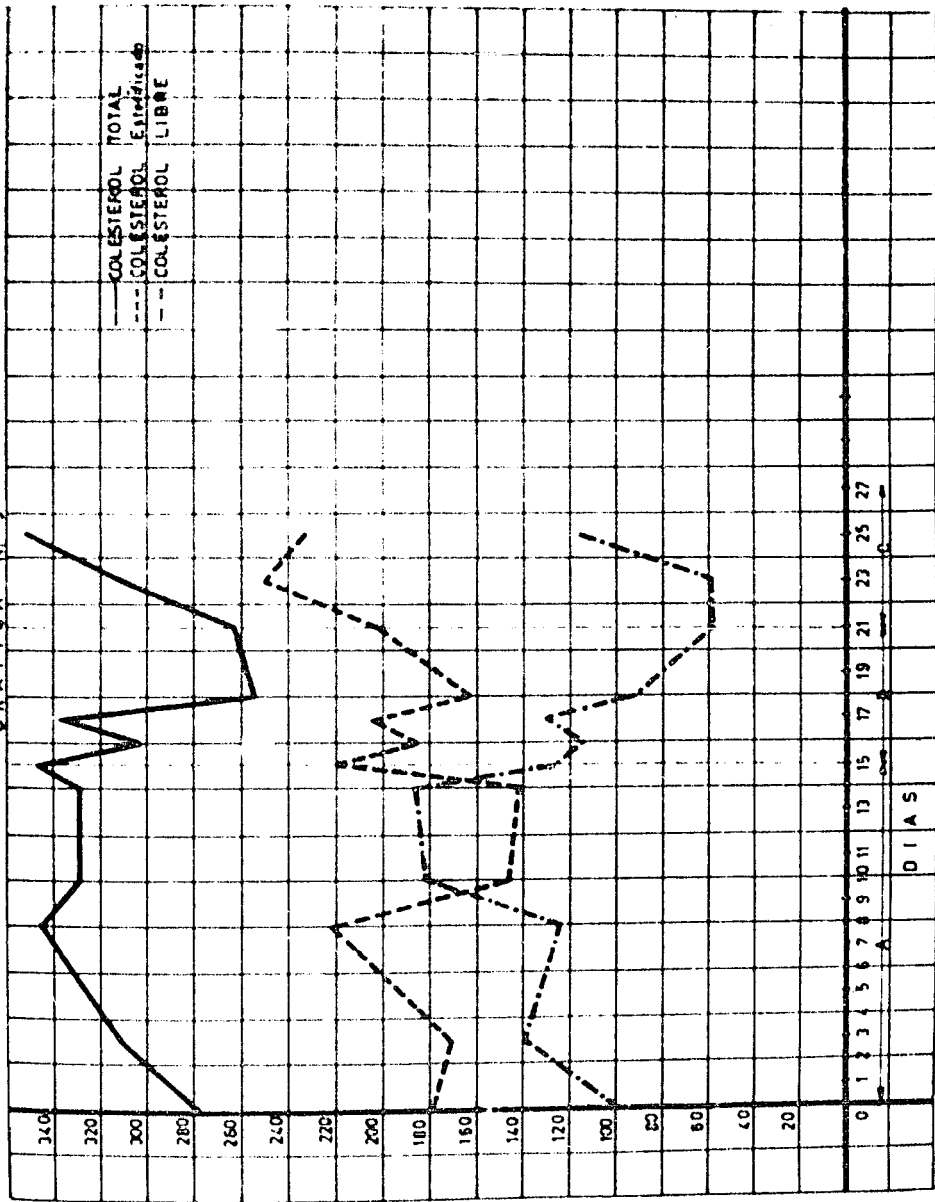


DIAS

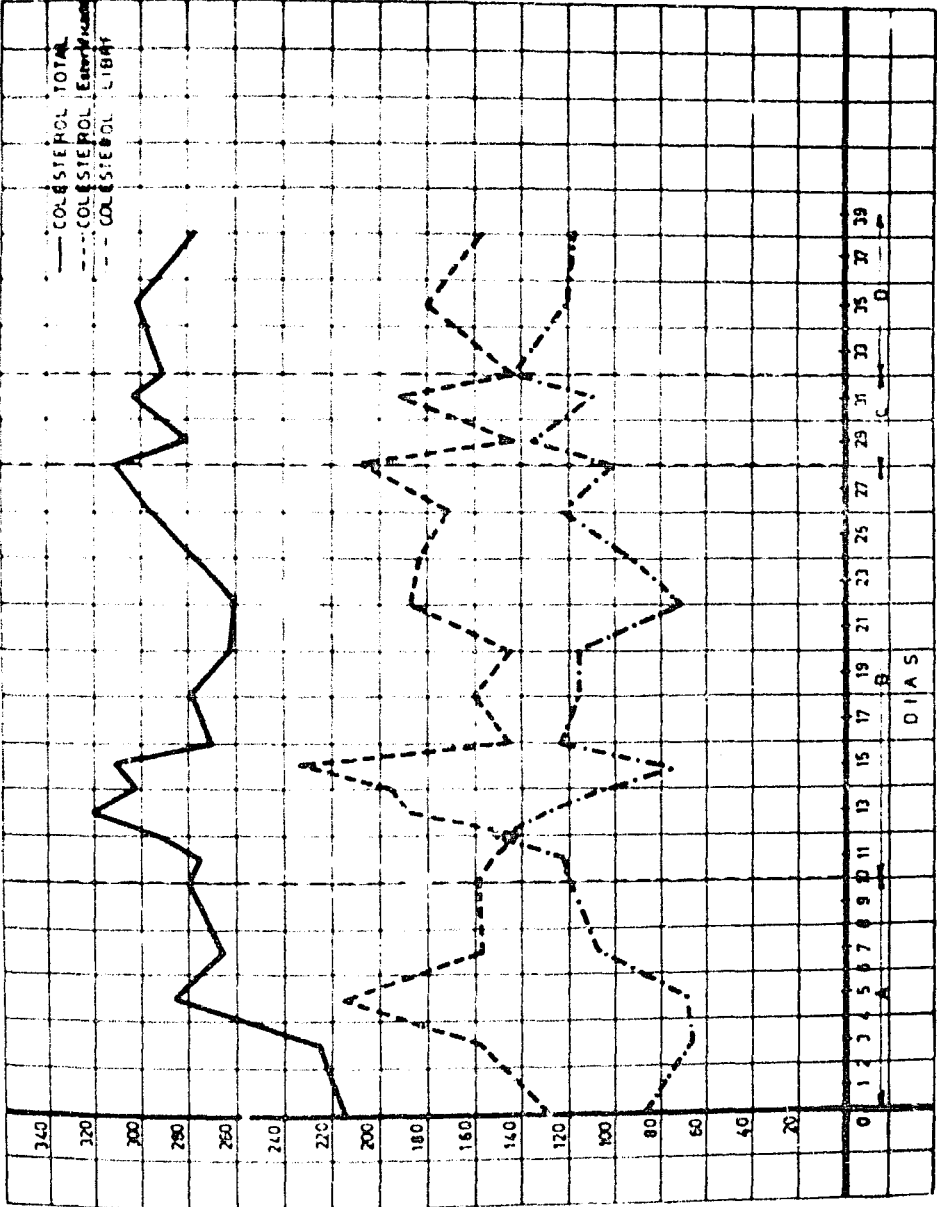
GRAFICA Nº 2



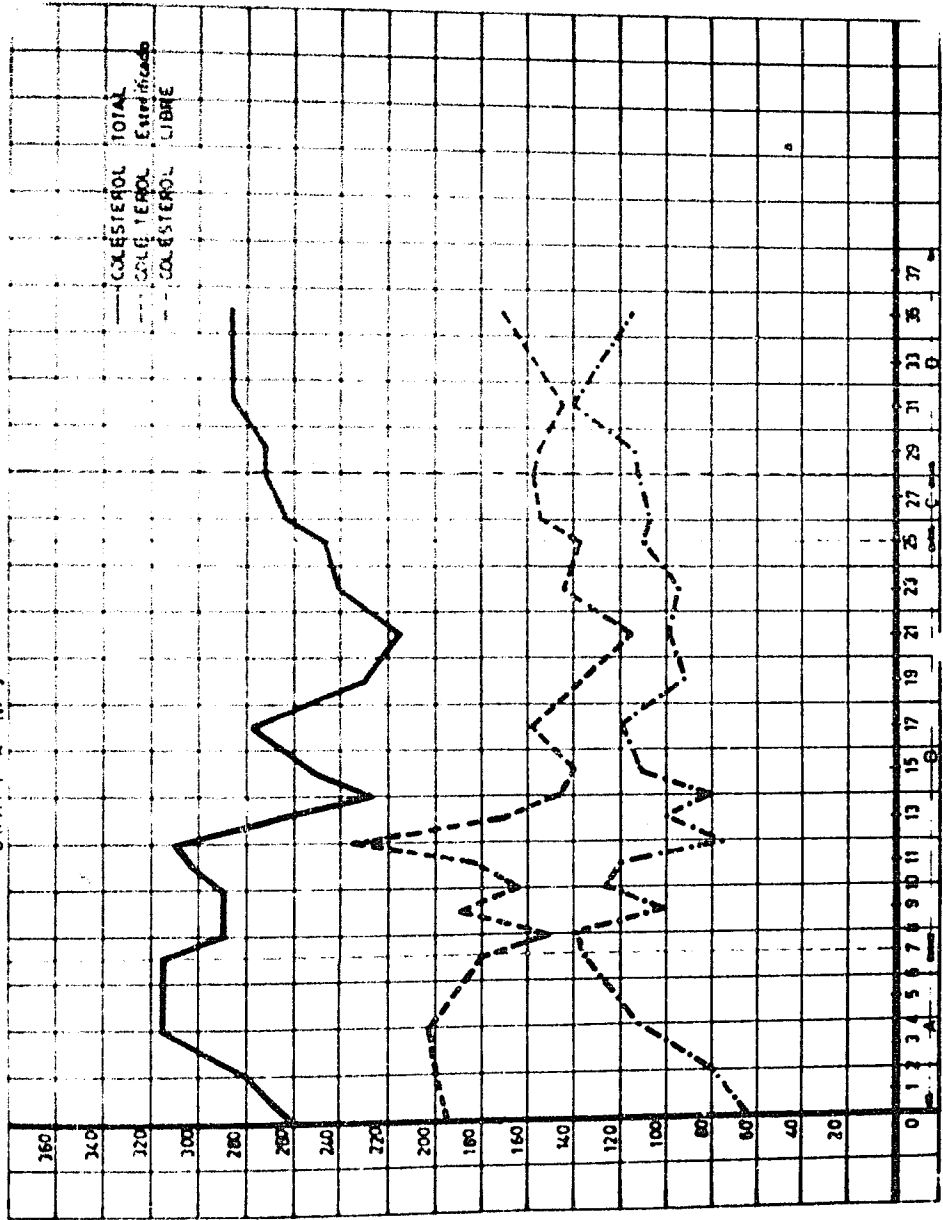
GRAFICA Nº 7



GRAFIÇA Nº 2

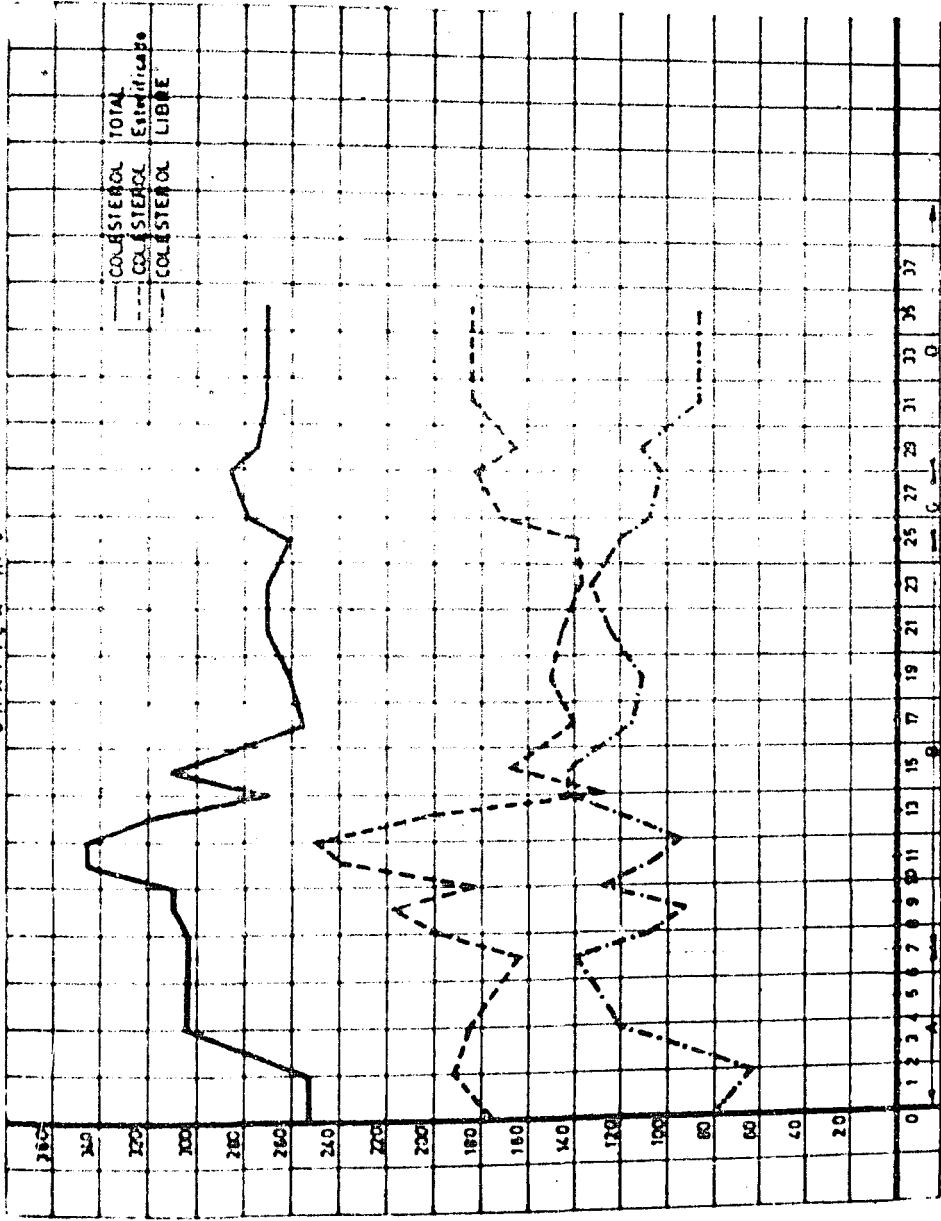


GRAFICA Nº 5



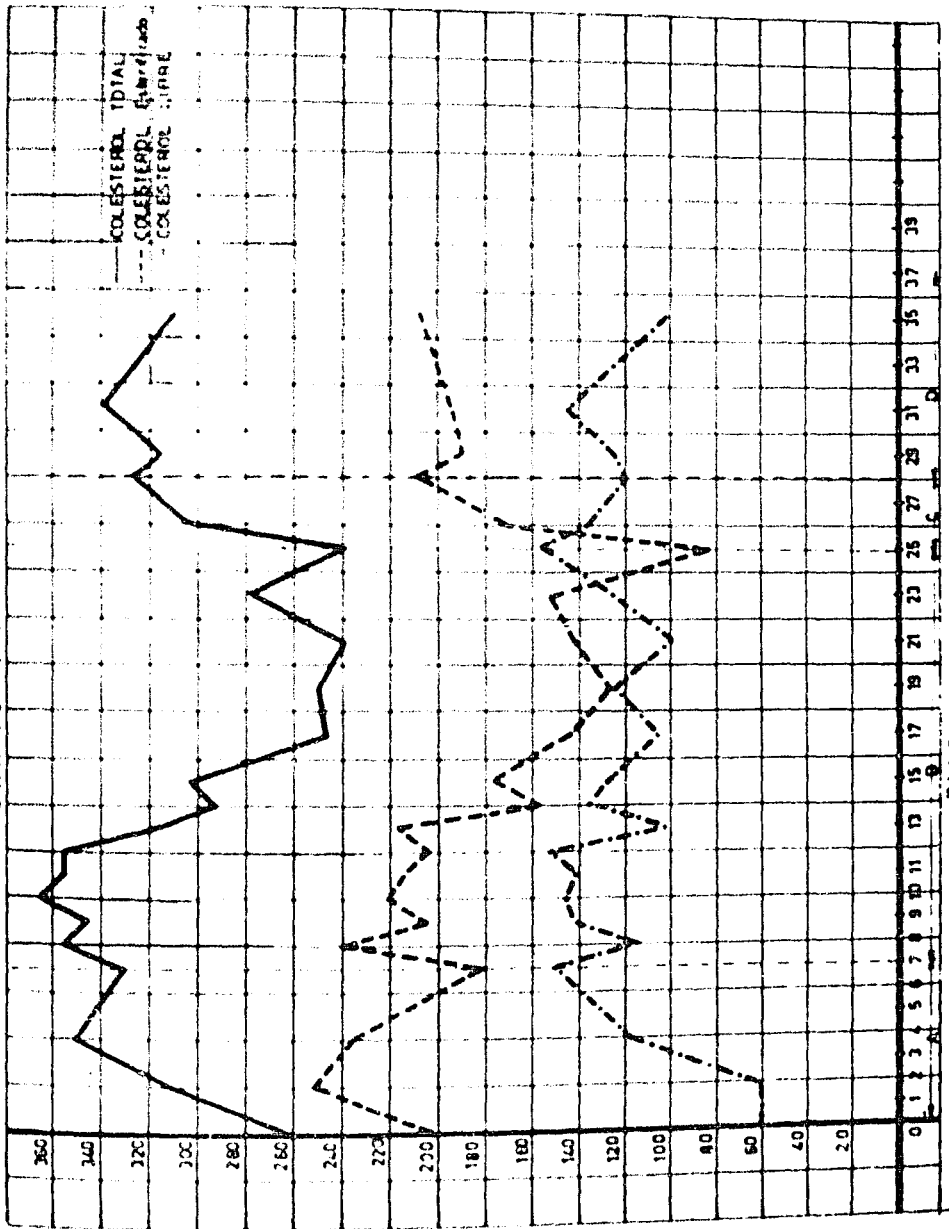
DIAS

GRAFICA Nº 1

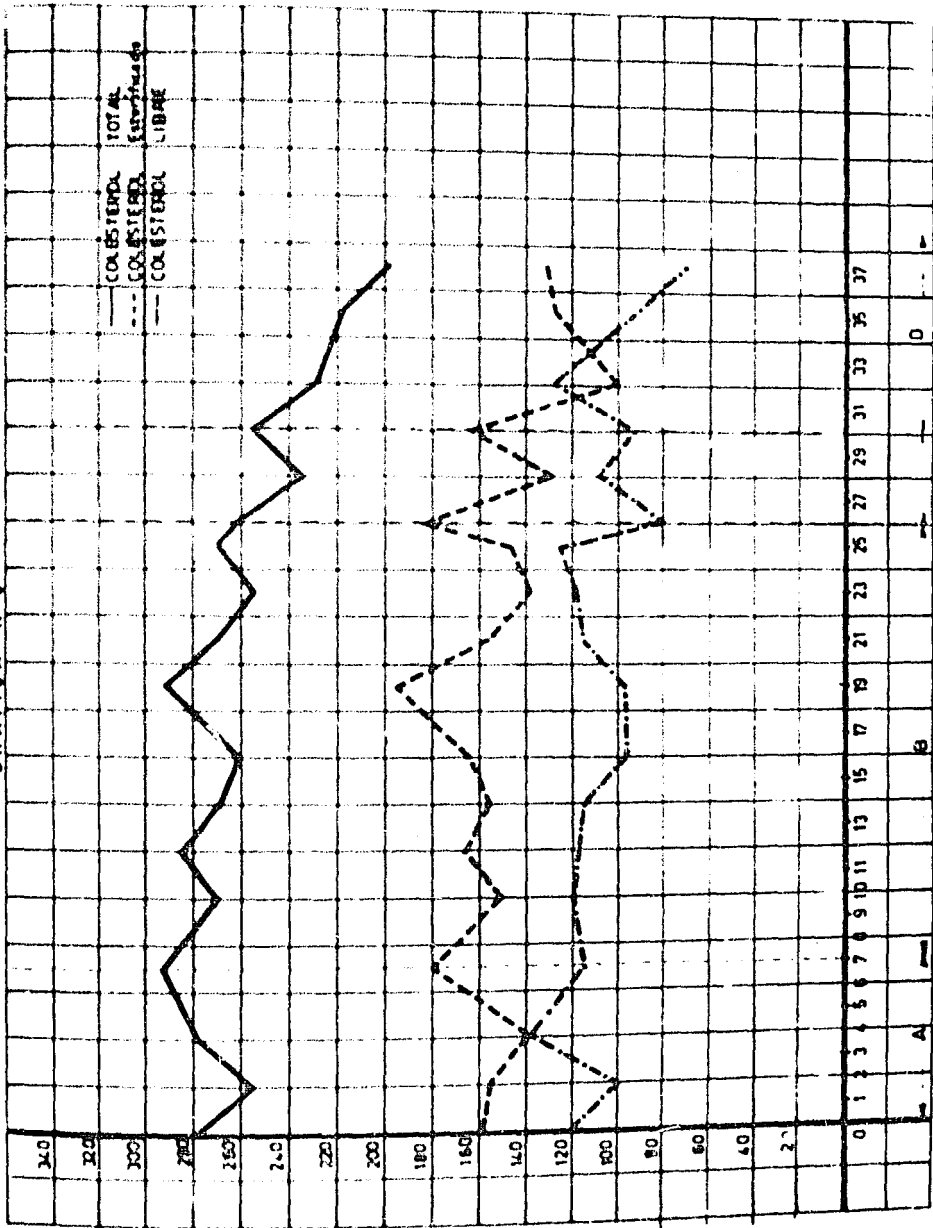


DIAS

GRAFICA Nº 7

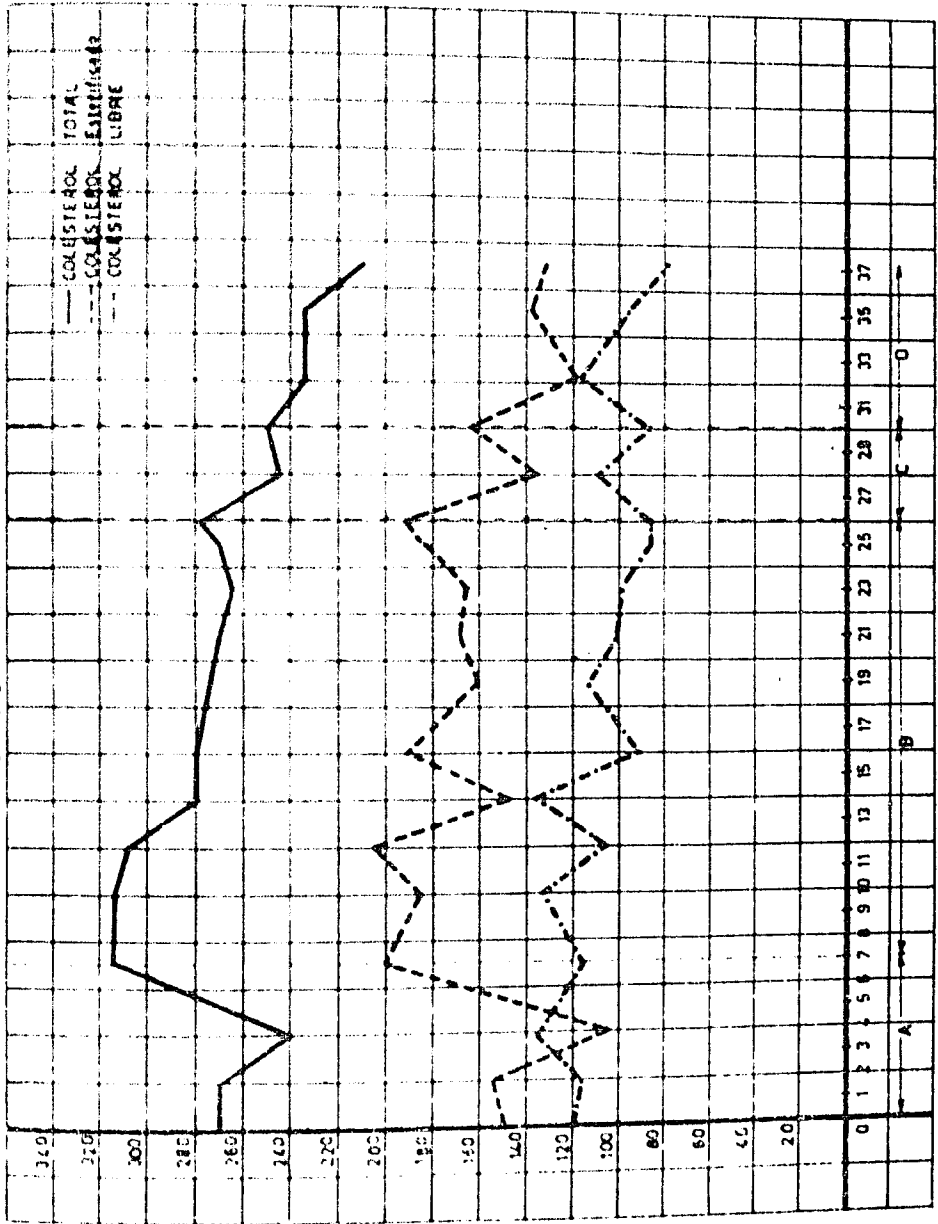


GRAFICA Nº 8



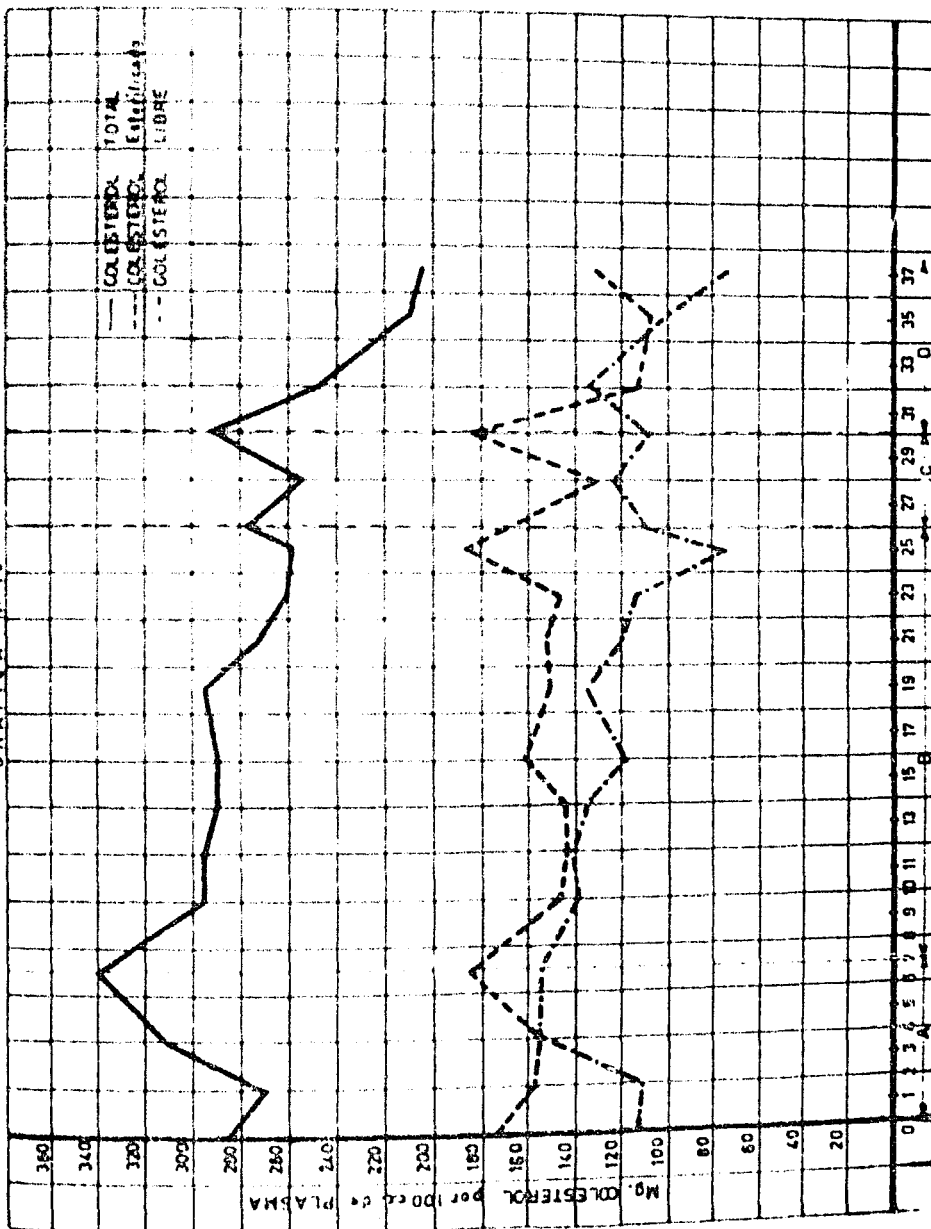
DIAS

GRAFICA Nº 9



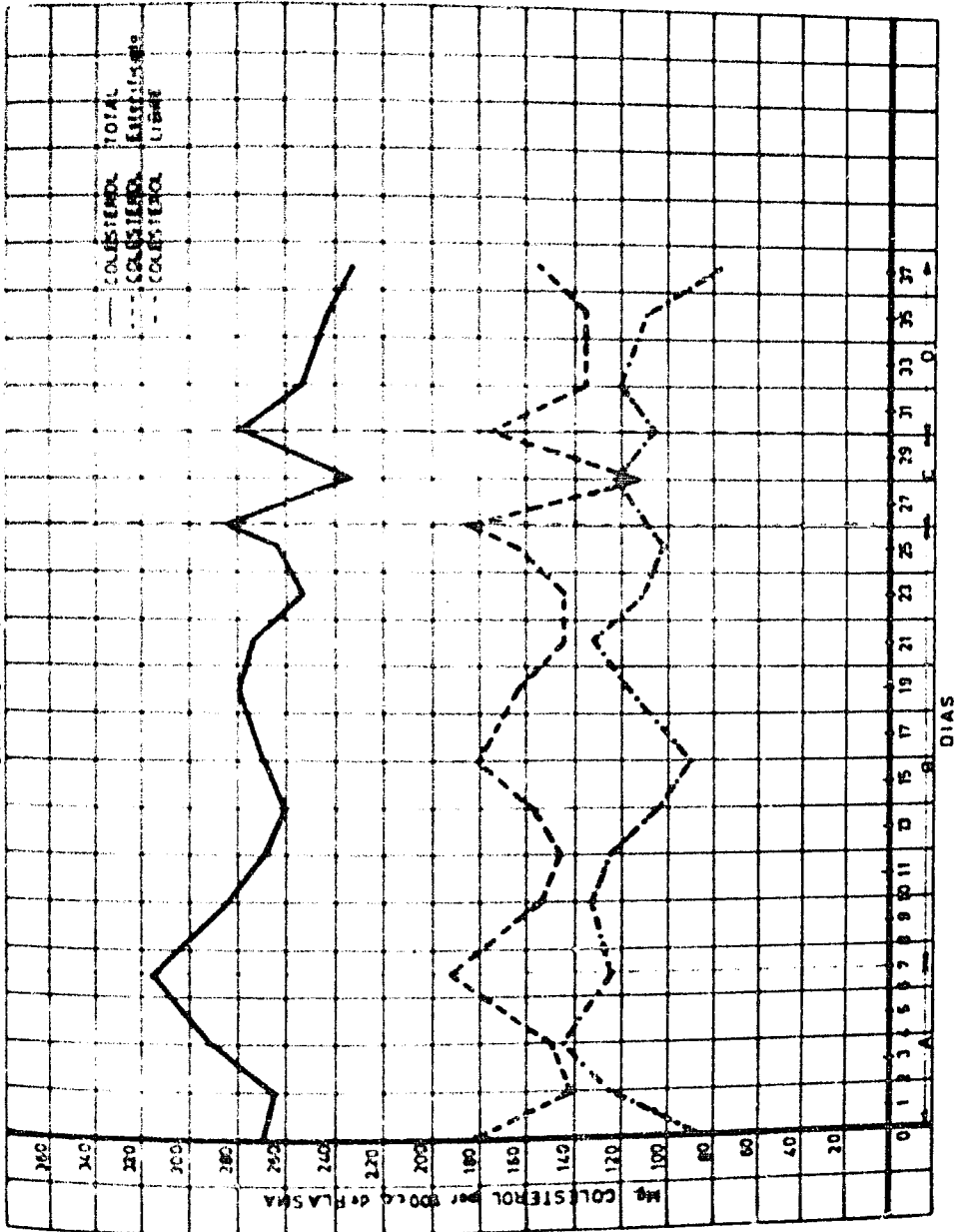
DIAS

GRAFICA Nº 10



DIAS

GRAFICA Nº 11



GRAFICA Nº 12

