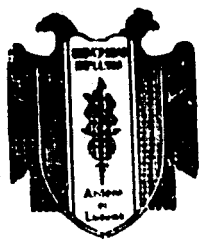


125



ACCION DE LA D-TIROXINA Y DEL ACIDO NICOTINICO  
SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL SERICO EN  
RATAS NORMOCOLESTEROLEMICAS

TESIS PROFESIONAL

MERCEDES FIERRO GONZALEZ

MEXICO, D. F.

1963

9797



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*Universidad Motolinia*  
**U. N. A. M.**

**ACCION DE LA D-TIROXINA Y DEL ACIDO NICOTINICO  
SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL SERICO EN  
RATAS NORMOCOLESTEROLEMICAS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A  
MERCEDES FIERRO GONZALEZ**

*A mis padres con amor y agradecimiento por  
sus enseñanzas, ejemplo e integridad*

*A mis abuelitos*

*A mis hermanos: Emilia, José, Manuel, Rafael y Luis*

*A la R. M. Ma. Guadalupe Camarena V.*

*Agradezco al Dr. Armando Nava Rivera  
las facilidades prestadas para la elaboración  
de este trabajo y su valiosa dirección*

*Este trabajo fue realizado en el Dpto. de Ciencias Básicas (farmacología), de la Escuela N. de Odontología, U.N.A.M.  
bajo la dirección del Dr. Armando Nava N.*

- I.- Introducción
- II.- Métodos de Estudio
- III.- Resultados
- IV.- Discusión
- V.- Resumen
- VI.- Referencias

### INTRODUCCION

Cada día aumenta el interés por encontrar nuevas sustancias que produzcan descensos del colesterol del suero y de los tejidos, que puedan ser empleadas en la terapéutica y profilaxis de la arterioesclerosis (15).

El ácido nicotínico se ha empleado desde hace varios años para --descender los niveles de colesterol sérico en el suero de los pacientes hipercolesterolémicos (1 y 16). Se ha empleado solo o combinado a la feniletilacetamida (13), combinación que ha sido de utilidad en el tratamiento de la hipercolesterolemia (2).

Harrington (10) aisló la D-tiroxina, derivado de la tiroxina, que corresponde a la D-3,5,3',5'-tetrayodotironina (7).

La mayor parte de los autores están de acuerdo con Green (8) que encontró que la acción de la D-tiroxina es considerablemente menor a la L-tiroxina, estimando que su acción relativa varía entre 1 : 2 y 1:∞ (11).

Starr (17) Cohen y Burton (6) y Bernstein y Franklin (3), entre otros, han experimentado la D-tiroxina con buenos resultados en el tratamiento de la hipercolesterolemia, sin embargo se ha citado por Navay y Vélez (12) las siguientes condiciones que limitan su empleo:

- 1.- Posible elevación del metabolismo basal.
- 2.- No está indicado su empleo en pacientes con angina de pecho.
- 3.- Encontrarse pacientes cuya respuesta hipocolesterolemiante -- es muy discreta.
- 4.- Aumentar la sensibilidad a las catecolaminas.



Por lo anterior consideramos importante realizar un estudio que nos indicara la conveniencia de asociar la D-tiroxina al ácido nicotínico, tanto para saber si es posible aumentar la acción hipocolesterolemiante, como para investigar si la asociación reduce los fenómenos secundarios indeseables producidos por la D-tiroxina. Con este fin programamos una serie de investigaciones cuyos resultados en ratas normocolesterolemiantes es objeto del presente trabajo.

### MÉTODOS DE ESTUDIO

Los experimentos se realizaron en ratas macho cuyos pesos variaron entre 148.5 gms. a 24.09. Antes de comenzar el estudio se mantuvieron durante 2 semanas con administración de dieta normal. Se dividieron las ratas en 4 lotes de 6 a 8 cada uno y se administraron las sustancias en la siguiente forma:

Lote B.- Dieta normal más D-tiroxina.

Lote K.- Dieta normal más ácido nicotínico.

Lote J.- Dieta normal más D-tiroxina y ácido nicotínico.

Lote A.- Dieta normal, control.

La D-tiroxina se administró disuelta en el agua de bebida, a la concentración de 200 gamas por 1000 ml. y aproximadamente en cada jaula de 4 ratas, se utilizó un volumen diario de 125 ml. de la solución.

El ácido nicotínico se mezcló con la dieta, Purina para rata, a la concentración de 0.6 gms.%.  
.

Cada semana se sangró a las ratas por sección de la cola para dosificar el colesterol sérico según la técnica de Carr. Semanalmente se pesaron cada una de las ratas.

Antes de empezar la administración de las sustancias en estudio se realizaron de 1 a 2 dosificaciones del colesterol del suero, para luego administrar las sustancias en estudio, la D-tiroxina se administró durante 131 días, el ácido nicotínico durante 104 días, y ambas drogas durante 103 días. El lote control se observó 128 días.

Simultáneamente se dosificó el yodo protéico del suero y se midió el metabolismo basal de cada rata, resultados que serán publicados por separado.

La dosificación de colesterol total fué realizada por la técnica de Carr y Dreker (4).

Determinación de colesterol total por el Método de Carr y Drakter

Preparación de Reactivos.-

Ácido acético glacial R.A., anhídrido acético R.A., ácido sulfúrico R.A., y colesterol p.f. 149°C.

Solución estándar de colesterol.-

Se disuelven 0.2 g. de colesterol cristalino, (p.f.149°C) en aproximadamente 50 ml. de ácido acético glacial y se afora a 100 ml. con el mismo ácido acético.

Reactivo de ácido acético- ácido sulfúrico.-

Poner lentamente 100 ml. de ácido sulfúrico concentrado en un matraz o vaso de precipitado de 500 ml. conteniendo 100 ml. de ácido acético glacial, se mezcla el contenido por ligera rotación hasta que la adición haya sido completa.

Se enfría la mezcla a temperatura ambiente antes de usarse.

Reactivo Deshidratante.

Se mezclan 10 ml. del reactivo de ácido acético-ácido sulfúrico - 1 : 1, con un volumen igual de ácido acético.

Método

Se prepara un blanco de reactivos que lleva: 0.2 ml. de agua destilada, 0.8 ml. de ácido acético glacial y 4 ml. de anhídrido acético.

Para cada serie de determinaciones se preparan 2 estándares que llevan 0.2 ml. de solución estándar de colesterol, 0.2 ml. de agua destilada, 0.6 de ácido acético glacial y 4 ml. de anhídrido acético.

Para la determinación de colesterol total de cada suero problema -

se utilizan 2 tubos de ensayo propios para centrifugar.

Se miden exactamente 0.2 ml. de suero en cada uno de estos tubos, uno de los cuales será empleado para llevar a cabo la dosificación colorimétrica del colesterol total, por medio de la reacción de Liebermann-Buchard, y el otro como blanco de color del suero problema.

A estos 2 tubos se les agrega 0.8 ml. de ácido acético glacial, - se mezcla ligeramente y se deja reposar de 1-2 minutos, después de los cuales se procede a la extracción y desproteinización del suero, añadiendo a cada tubo 4 ml. de anhídrido acético que se deja caer libremente sin que toque las paredes del tubo.

La precipitación de las proteínas empieza, después de haber añadido aproximadamente 2 ml. de anhídrido acético.

Se centrifuga durante 5 minutos a 200 r.p.m. y se decanta el líquido sobrenadante a un tubo similar, adecuado para el desarrollo de color.

En este momento se separan los blancos del suero, de los problemas.

Se procede ahora a la deshidratación poniendo una gota de reactivo deshidratante a cada problema, así como, al blanco de reactivos y a los estándares dejándolo caer libremente. Se llevan tanto el blanco de reactivos como los estándares y problemas a un baño maría 25°C, una vez que los tubos han alcanzado la temperatura del baño, se agrega 1 ml. del reactivo de ácido acético-ácido sulfúrico a cada uno de los tubos empezando por el blanco de reactivos, se agita y se regresa al baño.

Esto se repite con cada uno de los tubos, procurando que el intervalo entre cada uno de ellos sea de 1 minuto.

Se esperan 20 minutos después de haber agregado el reactivo, para el desarrollo de color óptimo, después de los cuales se lee la densidad óptica en un espectrofotómetro Coleman con una longitud de onda de 620  $m\mu$ .

Se ajusta el 0 con el blanco de reactivos y se debe leer en el mismo orden en que se añadió el reactivo para que el tiempo sea de 20 minutos lo más exacto posible.

A los blancos del suero preparados anteriormente, se les agrega 1 ml. de ácido acético glacial y se lee directamente al final.

Se obtienen los siguientes datos:

- Lectura promedio de los estándares ..... s.
- Lectura promedio de los problemas ..... p.
- Lectura del blanco del problema ..... b.
- Cantidad de colesterol contenida en el estándar - .....(0.2 ml. o sea 0.4 mg.).
- Factor de corrección ..... 1.01
- Cantidad de suero empleado ..... 0.2 ml.

Se calcula la cifra de colesterol por la siguiente fórmula:

$$\text{mg/\% C.T.} = \frac{p - b}{s} \times \left[ c \times \frac{100}{0.2} \times 1.01 \right]$$

202

Simplificando:  $K = \frac{202}{s}$

$\text{mg/\% C.T.} = K (p - b)$

En el curso de este experimento se utilizó el Choles-Trol como — estándar.

El Choles-Trol es un control de colesterol de valor conocido, empleado en este caso fué de 215 mg. de colesterol por 100 ml.

El empleo del Choles-Trol, se efectuó en la forma siguiente: en un tubo se midieron 0.2 ml. de Choles-Trol, agregándose a continuación 0.8 ml. de ácido acético y 4 ml. de anhídrido acético, en la misma — forma en que se empleaba la solución estándar de colesterol.

### RESULTADOS

La D-tiroxina administrada en las ratas, del lote B, alimentadas con dieta normal, produjo un descenso poco marcado de los niveles de colesterol. Este descenso no fué gradual sino tuvo variaciones irregulares, como se puede apreciar en la figura 1 y en la tabla I en la que se proporcionan los niveles de colesterol en cada rata y los valores medios para este lote.

El ácido nicotínico administrado a las ratas del lote K con dieta normal, produjo un descenso gradual y sostenido significativo de los niveles del colesterol del suero. Este descenso se puede apreciar en la figura 2 y tabla II que proporcionan las cifras individuales y las medias de colesterol del suero para el lote K.

La combinación de D-tiroxina y ácido nicotínico produjo en las ratas del lote J, alimentadas con dieta normal, un descenso significativo y gradual como se puede apreciar en la figura 3 y tabla III en la que se proporcionan las cifras individuales y medias obtenidas en este lote. Nótese que el efecto hipocolesterolemiante fué más marcado que en los lotes, B que recibió D-tiroxina, y K que recibió ácido nicotínico solamente.

En el lote A, sometido solamente a la dieta normal, sin adición de ningún fármaco, las variaciones de colesterol no fueron significativas como se puede apreciar en la figura 4 y tabla IV en la que se proporcionan los valores individuales y medias obtenidos en este lote.



TABLA I

Variaciones de los niveles de colesterol sérico en ratas con dieta normal y D-Tiroxina

DIAS	CONTROL	6	11	19	27	40	47
RATA #	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %
9	73.74	73.00	63.90	69.90	73.73	75.57	71.12
10	64.06	71.00	58.60	58.10	67.07	61.12	67.34
11	64.96	77.00	54.60	49.90	69.10	75.57	68.19
12	76.11	77.00	66.70	64.60	61.19	68.37	73.98
13	76.16	66.10	60.40	70.00	54.10	77.64	60.02
14	78.04	61.00	75.00	58.90	49.57	54.51	49.38
15	71.04	60.10	50.90	55.90	71.91	64.42	61.13
16	60.04	62.00	54.00	60.70	80.62	61.95	65.53
MEDIA	70.35	68.40	59.61	60.63	68.08	67.46	64.58
$\bar{C}$	$\pm 8.73$	$\pm 7.94$	$\pm 7.05$	$\pm 7.12$	$\pm 11.71$	$\pm 8.32$	$\pm 7.71$
S.T.	1.09	1.67	1.07	1.04	4.19	2.95	2.73
DIAS	54	61	71	77	85	131	
RATA #	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	
9	74.41	69.51	67.30	73.58			
10	66.53	82.35	73.35	67.01	75.93	66.30	
11	70.80	86.66	64.00	65.18	66.89	52.54	
12	63.00	86.00	77.30	64.44	70.10	72.97	
13	63.87	84.30	71.90	67.45	80.00	57.12	
14	48.87	79.70	56.00	50.06	59.24	49.20	
15	50.21	74.08	101.99	73.07	70.06	55.04	
16	70.00	67.00	87.30	71.37	77.74	70.14	
MEDIA	67.53	83.70	76.87	67.37	71.99	60.75	
$\bar{C}$	$\pm 16.97$	$\pm 9.46$	$\pm 14.76$	$\pm 5.71$	$\pm 9.27$	$\pm 9.63$	
S.T.	6.01	1.98	5.23	2.02	3.51	3.64	

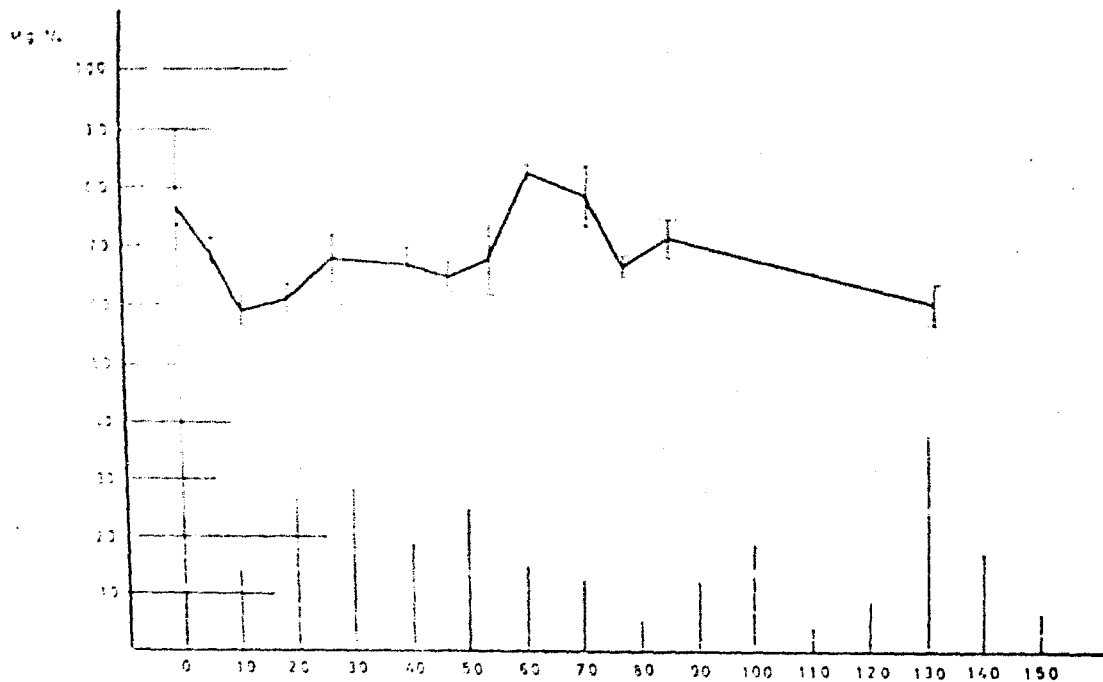


Figura 1.- Lote B.- Acción de la D-Tiroxina sobre el colesterol total del suero en ratas normocolesterolémicas. Abscisas: tiempo en días. Ordenadas: mg.% de colesterol total.

TABLA II

Variaciones de los niveles de colesterol sérico en ratas con dieta normal y ácido nicotínico

DIAS	CONTROL	11	18	26	35	41
DATA #	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %
9	75.77	78.65	83.80	85.94	79.29	75.29
10	73.28	77.85	63.87	82.72	94.04	84.65
11	100.00	84.60	82.02	90.84	91.27	73.26
12	101.89	83.10	80.92	90.71	94.04	107.85
13	97.28	101.70	78.37	101.05	73.76	65.12
14	78.00	80.05	82.71	86.95	72.83	78.14
15	86.17	88.70	88.14	84.60	79.75	63.08
16	104.01	80.00	82.87	84.13	80.21	85.47
MEDIA	87.50	85.86	81.75	88.24	83.14	79.10
$\Sigma$	$\pm 11.87$	$\pm 11.77$	$\pm 11.19$	$\pm 5.00$	$\pm 8.72$	$\pm 14.13$
S.T.	3.44	3.29	3.34	2.09	3.09	5.01
D.A.	64	64	72	78	104	
DATA #	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	
9	75.77	81.90	73.80	76.94	60.35	
10	73.28	83.83	71.20	78.89	91.80	
11	76.65	73.74	68.40	73.05	77.35	
12	99.51					
13	77.21	75.47	76.50	83.27		
14	66.87	63.14	75.60	61.56	68.85	
15	77.96	81.4	76.50	63.79	37.12	
16	51.87	77.60	67.95	66.23	77.77	
MEDIA	77.00	77.66	73.09	71.93	77.20	
$\Sigma$	$\pm 10.71$	$\pm 7.75$	$\pm 7.78$	$\pm 8.30$	$\pm 11.52$	
S.T.	3.79	3.74	1.62	3.14	4.72	

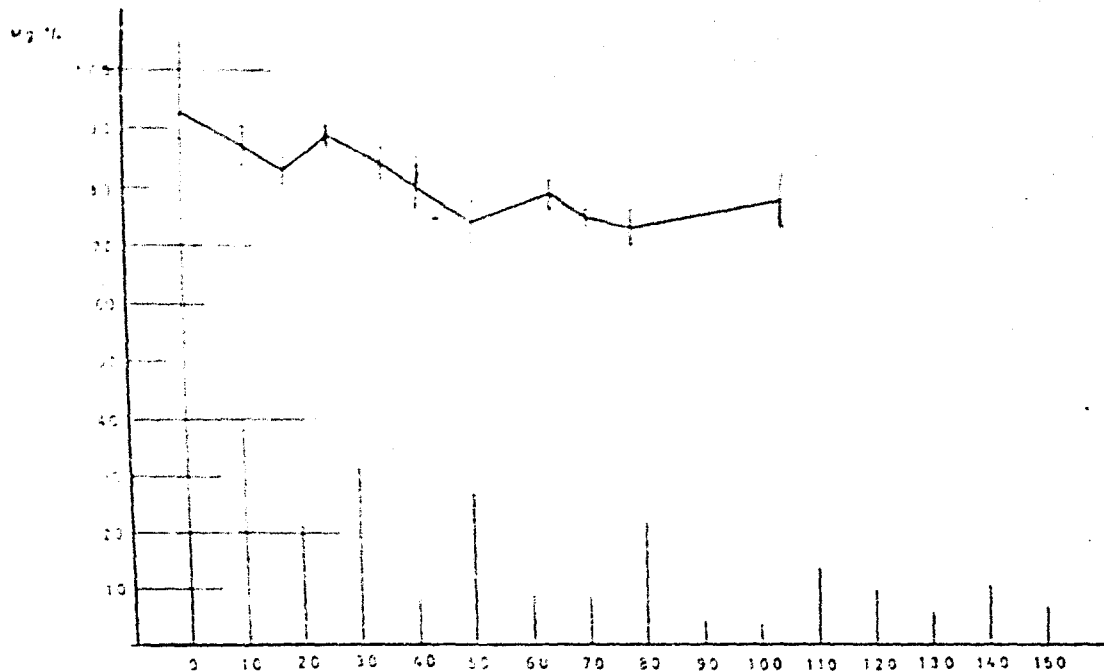


Figura 2.- Lote K.- Acción del Acido nicotínico sobre los niveles de colesterol total del suero en ratas normocolesterolémicas. Abscisas: tiempo en días. Ordenadas: mg.% de colesterol total.

TABLA III

Variaciones de los niveles de colesterol sérico en ratas con dieta normal ácido nicotínico y D-tiroxina.

DIAS	CONTROL	11	18	26	34	41
RATA #	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %
1	73.58	94.50	121.62	80.37	69.46	54.94
2	80.64	67.05	75.95	71.44	65.37	79.77
3	90.72	104.75	99.72	94.00	88.98	85.87
4	100.80	95.40	100.65	108.10	78.08	76.51
5	64.16	81.90	80.61	78.96	63.56	79.77
6	109.95	90.00	101.58	89.30	95.34	91.57
7	60.48	80.10	109.51	84.60	78.08	70.00
8	69.55	73.55	90.87	82.25	65.37	70.41
MEDIA	83.73	85.88	97.56	86.12	75.53	76.10
$\sigma$	$\pm 16.39$	$\pm 12.57$	$\pm 14.38$	$\pm 11.16$	$\pm 11.73$	$\pm 11.20$
E.T.	5.81	4.43	5.77	3.95	4.17	3.97
DIAS	50	62	70	78	102	
RATA #	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	
1	67.89	73.81	72.00	63.31	53.95	
2	70.08	64.09	62.10	65.25	41.50	
3		75.14	81.90	85.22	73.45	
4	87.60	70.02	84.60	76.94	68.47	
5	80.15	64.53	72.00	78.89	81.34	
6	85.84	78.23	72.00	76.94	78.02	
7	78.84	83.98	70.65	86.68	72.62	
8	76.65	61.43	68.40	77.92	48.97	
MEDIA	78.15	72.15	72.95	76.39	64.79	
$\sigma$	$\pm 7.36$	$\pm 7.94$	$\pm 7.19$	$\pm 8.35$	$\pm 14.98$	
E.T.	2.78	2.81	2.54	2.96	5.31	

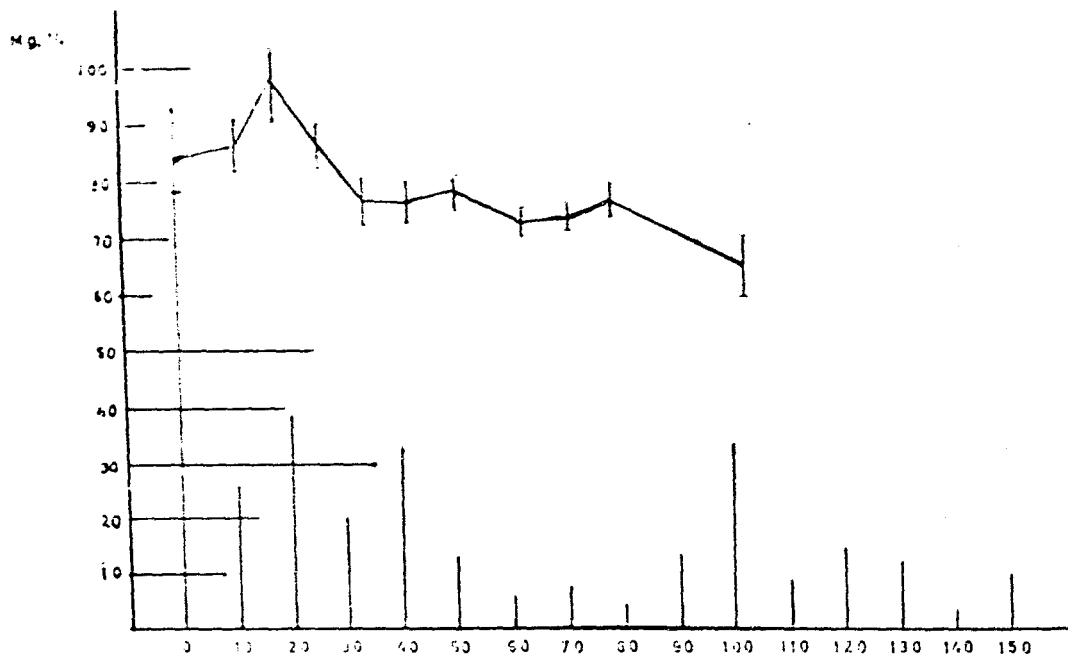


Figura 3.- Lote J.- Acción de la asociación de la D-Tiroxina y Acido nicotínico sobre los niveles de colesterol total en suero. Abscisas: tiempo en días. Ordenadas: mg.% de colesterol total.

TABLA IV

Variaciones de los niveles de colesterol sérico en ratas con dieta normal

DIAS	CONTROL	7	23	33	40	48
RATA #	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %
1	79.02	75.76	82.05	80.00	91.80	104.14
2	68.04	67.65	61.25	63.00	80.67	88.90
3	52.68	56.37	72.16	76.50		85.34
4	76.82	73.06	78.92	80.00	80.67	89.40
5	74.63	77.57	78.40	81.00	85.28	97.53
6	61.46		63.10	69.75	86.66	80.26
7	77.26	78.92				101.60
8	48.29	56.37	60.70	69.75	70.67	83.82
MEDIA	67.27	69.38	70.94	74.28	82.62	91.37
σ	+11.96	+ 9.60	+ 9.16	+ 6.87	+7.18	+ 8.72
E.T.	4.24	3.63	3.46	2.60	2.94	3.09
DIAS	55	62	72	78	86	128
RATA #	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %	mg. %
1	100.78	92.20	83.81	78.84	84.97	
2	80.81	80.67	62.61	62.63	75.93	66.01
3	69.91	79.75	68.03	68.76	64.63	55.89
4	81.72	83.90		60.44	81.36	66.42
5	82.62	82.05	70.99	73.58	68.70	61.56
6	70.37	78.37	72.47	54.75	65.99	69.55
7	86.26	85.28	79.86	70.95	78.64	73.32
8	69.91	92.66	67.04	64.38	58.76	59.49
MEDIA	80.29	84.36	72.11	66.79	72.37	64.60
σ	+10.53	+ 5.44	+ 7.42	+ 7.75	+ 9.18	+ 6.01
E.T.	3.73	1.92	2.81	2.74	3.25	2.27

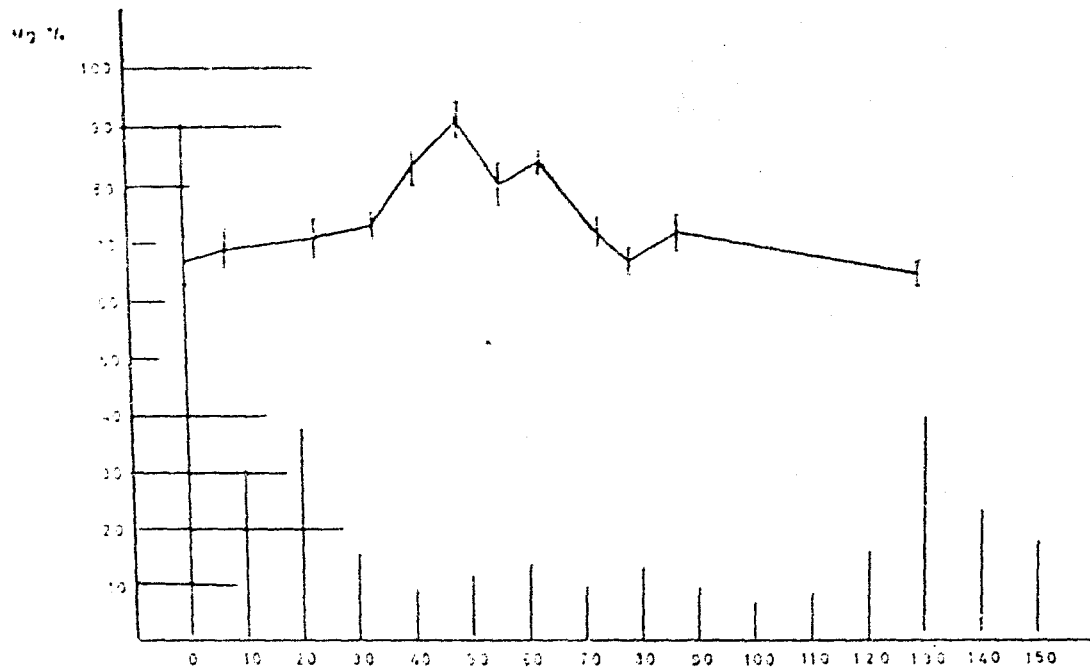


Figura 4.- Lote A.- Control de dieta normal. Abscisas: tiempo en días. Ordenadas: niveles de colesterol total en suero, mg.%.  
denadas: niveles de colesterol total en suero, mg.%.



DISCUSION

Los datos experimentales obtenidos muestran que el ácido nicotínico descendió en forma significativa, los niveles medios de colesterol en las ratas alimentadas con dieta normal, este resultado está de acuerdo con los encontrados por Comesaña y colaboradores (5) en perros normocolesterolémicos.

La D-tiroxina no produjo en las ratas normocolesterolémicas un descenso significativo de los niveles medios de colesterol ( $P=0.3$ ).

La combinación de l-tiroxina y ácido nicotínico administrado a las ratas normocolesterolémicas, produjo un descenso gradual y sostenido mayor ( $P<0.001$ ) que el producido por ambos fármacos cuando se administraron por separado.

Para conocer si el efecto de las sustancias estudiadas solas o combinadas fué significativo, se determinó P, cuyos datos se proporcionan en la siguiente tabla:

LOTES	DIAS	E.T.	T.	F
A V.S. B	62 V.S. 61	1.24	.935	0.4-0.3
A V.S. J	67 V.S. 62	1.70	7.18	$<0.001$
A V.S. K	62 V.S. 64	1.63	4.11	0.01-0.001
J V.S. K	62 V.S. 64	1.97	2.79	0.05-0.02
K V.S. B	64 V.S. 61	1.52	3.64	0.01-0.001
B V.S. J	61 V.S. 62	1.61	6.86	$<0.001$

De acuerdo con estos datos estadísticos, se puede afirmar que el ácido nicotínico descendió los niveles de colesterol sérico significativamente, en comparación con los valores medios obtenidos en el lote control.

La D-tiroxina a la dosis empleada y en el tiempo de estudio, no produjo descensos significantes de los niveles de colesterol, en comparación con el lote control.

La asociación de ácido nicotínico y D-tiroxina produjo un descenso significativo con respecto al lote control, así como en comparación con el lote que recibió solo D-tiroxina. El descenso producido por la combinación de D-tiroxina y ácido nicotínico fué significativo y produjo descensos más notables que cuando se administró el ácido nicotínico solo, este descenso fué muy significativo a partir de los 70 días. Ver figura 3.

Los resultados muestran que en ratas normocolesterolémicas la combinación de D-tiroxina y de ácido nicotínico estudiada produjo mayores descensos de los niveles del colesterol del suero, que el producido -- por ambas drogas cuando se administraron por separado. Sin embargo es necesario probar varias dosis de cada una de las drogas en estudio para conocer cual es la proporción más conveniente. Es interesante citar los resultados obtenidos por Nava Rivera y Gutiérrez-López (14) en ratas hipercolesterolémicas en las que el ácido nicotínico antagonizó -- las alteraciones que sobre el metabolismo produjo la D-tiroxina; además Gutiérrez-López y Nava-Rivera (9) encontraron que tanto el ácido nicotínico como algunas piridinas antagonizan la acción de la Nor-adrenalina sobre la aorta de conejos. Por los resultados de este trabajo - y los arriba señalados (9 y 14) podemos concluir que la combinación de D-tiroxina y ácido nicotínico es conveniente para ser estudiada en la clínica humana.

RESUMEN

1.- Se estudió en ratas normocolesterolémicas, la acción hipocolesterolemizante de la D-tiroxina, el ácido nicotínico y la combinación de estas drogas.

2.- El ácido nicotínico produjo un descenso significativo del colesterol total del suero en las ratas normocolesterolémicas mientras que la D-tiroxina en el mismo tiempo de administración no modificó significativamente los niveles de colesterol del suero.

3.- La combinación de ácido nicotínico y D-tiroxina produjo descensos mayores de los niveles de colesterol del suero que el producido por las drogas administradas por separado. Estos resultados y otros citados en la discusión permiten concluir que la combinación de D-tiroxina y ácido nicotínico, es conveniente para descender el colesterol total del suero.

REFERENCIAS

- 1.- Achor, R.W.P., y col.: Treatment of hypercholesterolemia with nicotinic acid. *Circulation*. 17: 479, 1958.
- 2.- Altschul, R.A.; Hojfer, A., y Stephen, J.D.: Influence of Nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch. Biochem.*, 54:558, 1955.
- 3.- Bornstein A. and Franklin S.: Cholesterol reduction in patients with arteriosclerotic Angiology. 13: 79-180, 1963.
- 4.- Carr, J.C. y Dexter, I. Simplified rapid technique for the extraction and determination of serum cholesterol without saponification. *Clin. Chem.* 2:353-360, 1956.
- 5.- Doména F. y col.: The hypocholesterolemic effect of nicotinic acid, phenyl-ethyl-acetic acid amide, and a combination of both, in dogs. *Am. Heart. J.* 55: 476, 1958.
- 6.- Cohen M. Burton M. One year of sodium dextrothyroxine therapy for hypercholesterolemia. *Angiology*. 13: 69-74, 1962.
- 7.- Fieser Louis y Fieser Mary: *Química Orgánica*. 562 y 1217 a -- 1218, 2ª Edición. 1960.
- 8.- Green R. and Ferron, H.E.: The physiological activity of D-tiroxino. *Brit. M. J.* 2:1051-1060, 1958.
- 9.- Gutiérrez-López A. y Nava-Rivera A.: Acción de algunas piridinas sobre la respuesta a la Nor-adrenalina en aorta de conejo. *Ciencia. Mex.* En prensa.
- 10.- Harrington C.R. *Biochem. J.* 22: 1429, 1928 citado por Tapley - P.F., Davidoff F.F., Hatfield W.B. y Ross, J.E.: Physiological disposition of D- and L-thyroxine in the rat. *Amer. J. Physiol.* 137:1021-1027 1959.

11.- Merk Index of Chemical and Drugs. Seventh Edition. 1046-1047, 719-720, 1960.

12.- Nava-Rivera A. y Vélez-Leija F.: El empleo de la Dextro-tiroxina en el tratamiento de las hipercolesterolemias. En prensa.

13.- Nava-Rivera A. y col.: The hypercholesterolemic effect of nicotinic acid, phenyl-ethyl-acetic acid azide, and a combination of --- both, in dogs with induced hypercholesterolemia and atherosclerotic --- patients. Am. Heart. J. 56: 598, 1958.

14.- Nava-Rivera A. y Gutiérrez-López A.: Antagonismo sobre el --- consumo de oxígeno entre la D-tiroxina y el ácido nicotínico. Por publicarse.

15.- Nava-Rivera A.: Acción hipocolesterolemiante del ácido nicotínico y sustancias análogas. Prensa Médica Mexicana. IXVII:55-57, --- 1962.

16.- Parsons W. Jr. y Col.: Changes in concentration of blood lipids following prolonged administration of large doses of nicotinic --- acid to persons with hypercholesterolemia. Proc. Staff. Meet. Mayo --- Clinic 31:377, 1956.

17.- Starr P. y col.: Reduction of serum cholesterol by sodium --- dextrothyroxine. Arch. Int. Med. 105:830, 1960.