

1122+  
72

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA".

I.S.S.S.T.E.

POLICOSANOL FRENTE A LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

ARTÍCULO DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA.

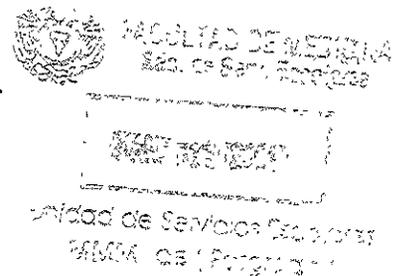
PRESENTA:

DR. ISAIAS CLEMENTE RODRÍGUEZ DÍAZ.

ASESOR DE TESIS.

DR. OSCAR VELASCO LUNA

DR. RENE GARCIA SANCHEZ.



2001

MÉXICO, D.F.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

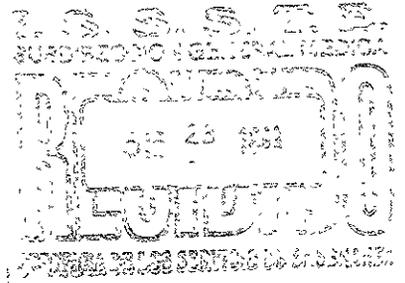


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



**DR. ALBERTO TREJO GONZALEZ**  
**PROFR. TITULAR DEL CURSO MEDICINA INTERNA**  
**UNAM-SSSTE.**

**DR. GABINO PELAEZ VILLALPANDO**  
**COORD. DE MEDICINA INTERNA.**

**DR. OSCAR VELASCO LUNA**  
**SERV. CARDIOLOGIA**  
**ASESOR DE TESIS.**

**DR. RENÉ GARCIA SANCHEZ**  
**SERV. MEDICINA INTERNA**  
**ASESOR DE TESIS.**

**DR. ALFONSO ALEJANDRO VEZQUEZ LOPEZ**  
**COORD. DE CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**  
**DEL HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA".**

**DRA. MA. DE LOURDES ROMERO HERNANDEZ**  
**JEFE DE INVESTIGACIÓN**  
**DEL HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA".**

PPG5 FRENTE DISFUN. ENDOT.

Rodríguez 1

POLICOSANOL FRENTE A LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

DR. ISAIAS CLEMENTE RODRÍGUEZ DÍAZ

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA".

I.S.S.S.T.E.

Calzada Ignacio Zaragoza No. 1711

Col. Ejercito constitucionalista

Iztapalapa, México, D. F.

Tel. 7-44-13-80 ext. (118).

RESUMEN:

La disfunción endotelial juega un papel importante en la fisiopatología de ciertas enfermedades cardiovasculares. En la actualidad la función endotelial es valorada mediante métodos no invasivos utilizando ultrasonido alta resolución (7.5-10 Mhertz). El objetivo de esta investigación fue evaluar si el policosanol, un hipolipemiante de reciente introducción con efectos antiplaquetarios, puede mejorar la disfunción endotelial.

Se realizó un estudio clínico aleatorio, longitudinal, prospectivo, doble ciego y comparativo en el "Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza", el cual incluyó 78 pacientes de ambos sexos, de 38 a 88 años (35 hombres y 45 mujeres). Todos presentaban una o más enfermedades cardiovasculares (DM, HAS, CI, EVC,HP,ICC), presentando además disfunción endotelial la cual se demostró utilizando ultrasonido de alta resolución. Las variables medibles fueron el diámetro, área y pared de la arteria braquial, así como el flujo y la velocidad de la sangre.

En condiciones doble ciego se administró placebo versus policosanol (20 mg/día) por un período de 8 días, con los siguientes resultados:

Diámetro promedio, placebo  $0.35 \pm 0.12$ ; policosanol  $0.41 \pm 0.28$ ; ( $P=0.667$ ).

Area promedio, placebo  $0.10 \pm 0.08$ ; policosanol  $0.12 \pm 0.2$ ; ( $P=0.0578$ ).

Pared ( $P=0.1012$ ); flujo ( $P=0.333$ ); velocidad ( $P=0.333$ ).

Estos resultados sugieren que el policosanol como monoterapia en la reversión de disfunción endotelial no es estadísticamente significativa. Es necesario llevar a cabo otros ensayos con patologías específicas terapias combinadas y a largo plazo para mejorar la función endotelial.

Palabras claves: policosanol, disfunción endotelial

**SUMMARY:**

The endothelial dysfunction plays a major role in the pathophysiology of cardiovascular diseases. In the present time the endothelial function is measured by non-invasive methods using high resolution ultrasound ( 7.5-10 Mhertz). The objective of this investigation was to evaluate if the policosanol, a hypolipemiant of recent introduction with anti-platelet effect, can improve the endothelial dysfunction.

It was performed a clinic, randomized, longitudinal, prospective, double blind, compared essay in the "Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza", which included 78 patients of both sex, from 30 to 88 years old, (35 men and 45 women). Every subject presented some or more cardiovascular diseases (MD, SAH,IC,VCD,PH, CHF), with endothelial dysfunction demonstrated using high resolution ultrasound. The measured variables were the diameter, area and wall of the brachial artery and the flow and speed of the blood. In double blind condition was administered placebo versus policosanol (20 mg/day) for a time of 8 days to all patients, with the following results:

average diameter placebo  $0.35 \pm 0.12$ ; policosanol  $0.41 \pm 0.28$ ; ( $P=0.667$ ).

average area placebo  $0.10 \pm 0.08$ ; policosanol  $0.12 \pm 0.2$ ; ( $P=0.0578$ ).

wall ( $P=0.1012$ ); flow ( $P=0.333$ ); speed ( $P=0.333$ ).

These results suggest that the monotherapy using policosanol in the reverting of the endothelial dysfunction was not significant statistic. It is necessary to perform other essays with specific pathologies combined therapies and longer time to look for improving the endothelial function.

key word: policosanol, endothelial dysfunction .

**INTRODUCCIÓN:**

En los últimos 20 años, se ha establecido que el buen funcionamiento del endotelio vascular juega un papel importante en la fisiología del tono vascular (1)(2). Las células endoteliales producen y secretan tanto sustancias vasoconstrictoras (tromboxano A<sub>2</sub>, aniones superóxido, endotelinas, angiotensina II, entre otras; como vasodilatadores (óxido nítrico (ON), ó factor de relajación derivado de endotelio, prostaciclina (epoprostenol), péptido natriurético tipo "C" (3)(4)(5). El endotelio tiene una superficie celular en el Humano de aproximadamente  $1-6 \times 10^{13}$  células. Con un peso aproximado de 1 kilogramo, y una área de 1-7 metros cuadrados (6)(7). Su función se relaciona con sistemas tan complejos como los de coagulación-fibrinólisis, regulación del tono arterial, adhesión y agregación plaquetaria, por lo que se le han demostrado propiedades anticoagulantes, antiplaquetarias y fibrinolíticas (3).

El funcionamiento normal del endotelio vascular mantiene en equilibrio sus productos de excreción, sosteniendo el tono vascular adecuado endotelio dependiente. El ON juega un papel importante para inhibir o retardar la aterosclerosis y sus complicaciones, la producción disminuida mantiene un efecto vasoconstrictor mediado principalmente por endotelina 1 (16). Su producción está a cargo de la célula endotelial a partir del amino-ácido L-arginina por la ON sintetasa (2)(8)(9). La producción disminuida de ON guarda estrecha relación con gran parte de estados fisiopatológicos cardiovasculares, como aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, Diabetes mellitus, hipertrofia miocárdica, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, dislipidemias y síndrome metabólico "X" (4)(10)(13), y en quien además hay producción inadecuada de radicales libres y aniones superóxido aumentando las posibilidades de

inactivar o disminuir la producción de ON (principal vasodilatador endotelio dependiente) (11)(12).

Aun se encuentran en estudio estrategias que busquen mejorar el funcionamiento endotelial; entre ellas se han ensayado una gran diversidad de fármacos, entre los más estudiados se encuentran, antioxidantes (vitamina C y E), reductores de colesterol y sus fracciones, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la ECA, antiagregantes plaquetarios, ácido-acetil salicílico, entre otros (2)(3)(14)(15).

El policosanol que es una mezcla de alcoholes primarios altamente alifáticos, purificados con cera de caña de azúcar, (*Sacharum officinarum*, L.), cuyo principal componente es el octosanol, seguido del triacontanol y hexaconsanol; ha mostrado efectos reductores del colesterol tanto en modelos animales, voluntarios sanos y en pacientes con hipercolesterolemia secundaria, asociada a diabetes mellitus no dependiente de insulina (17)(18)(19)(20)(21)(22)(33). También ha demostrado ser eficaz como anti-agregante plaquetario, siendo la dosis directamente proporcional para este efecto (20 mg/día) (20)(23)(24). Así mismo el policosanol tiene efecto protector sobre la célula endotelial (25).

La función endotelial puede ser evaluada por métodos invasivos como el cateterismo arterial (26)(27)(28)(29), ultrasonido intraarterial; también puede ser medido por métodos menos agresivos como en la arterial braquial mediante ultrasonografía de alta frecuencia (7.5-10 MHzertz), método propuesto por Celermajer, que es de fácil realización y además incruento,(26)(30)(31)(32)(34). Por este método se puede evaluar la estructura arterial (diámetro, área y pared); y por otro lado la conductibilidad del vaso en cuestión (flujo y velocidad). Esta bien demostrado que la vasodilatación endotelio dependiente mediada por el flujo depende en su mayor parte de la disponibilidad de ON.

Entre otros métodos no invasivos se encuentra además la pletismografía, método incruento que también ha demostrado su utilidad para evaluar la función endotelial.(32).

**MATERIAL Y MÉTODOS:**

En el estudio participaron 80 pacientes, de ambos sexos, con exclusión de 2 pacientes por defunción (otras causas); 35 hombres de  $59.3 \pm 28.2$  años y, 43 mujeres de  $55.9 \pm 21.8$  años, tabla I. Con antecedentes de enfermedades cardiovasculares (Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, dislipidemias, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular cerebral y síndrome metabólico "X"). Y algunos hábitos como tabaquismo, sedentarismo y alimentación rica en grasas. Todos los pacientes y familiares otorgaron su consentimiento informado. Se prohibió durante el estudio, el consumo de alcohol, tabaco y fármacos que pudieran modificar la función endotelial. Como principal criterio de inclusión se demostró disfunción endotelial, la cual fue evaluada mediante ultrasonido de alta frecuencia (10.5 Mhertz), Realizando oclusión por 5 minutos de la arteria braquial con un manguito de 12.5 cm de ancho sobre el brazo derecho, 2 cm arriba del pliegue antecubital, insuflando 50 mmHg por arriba de la presión sistólica; obteniendo mediciones del diámetro al minuto después de la liberación del manguito. Se definió disfunción endotelial a la modificación del diámetro menos del 20% del basal, al primer minuto post-liberación.

El diseño del estudio fue; ensayo clínico aleatorizado, con estudio de cohortes, longitudinal, prolectivo, doble ciego, comparado con placebo, de distribución aleatoria. Los pacientes enrolados recibieron por un periodo de 8 días y bajo condiciones doble ciego ya fuese placebo o policosanol (20 mg/día). Las variables a comparar fueron diámetro, área, pared, flujo y velocidad de la arteria braquial, tanto en condiciones basales como después del 8o día de tratamiento.

Técnica ultrasonográfica, se utilizó un ultrasonido marca, "ULTRAMARK" 9 ULTRASOUND SYSTEM 1989, con transductor de 10.5 Mhertz; participando un sólo ultrasonografista calificado. Se grabaron todas las imágenes en cinta "VHS" para ulteriores mediciones. Estando el paciente 15 minutos en reposo, decúbito dorsal y con clima controlado a 22oC. entre las 8:00 y 10:00 horas; con monitoreo electrocardiográfico continuo. Extremidad superior derecha al descubierto confortablemente inmóvil en supinación, se obtienen imágenes longitudinales de la arteria braquial entre 2 y 5 cm por arriba del pliegue antecubital (borde interno del biceps). El diámetro, área y pared de la arteria fueron medidos en tele-diástole. El flujo y velocidad se cuantificaron por US doppler, congelando 5 ciclos consecutivos (espectros), con un ángulo de incidencia de 60 grados, calculados por el software integrado en el ultrasonido (26)(30).

Los valores del grupo se expresaron como (media +/- 2s). Los análisis estadísticos se analizaron, para las medidas repetidas, usando el análisis, desviación estándar, y la prueba de "T", sigma STAT. El análisis de regresión según nuestras observaciones previas usamos la media de las variables y se consideró estadísticamente significativo un valor de ( $p < 0,05$ ).

**RESULTADOS:**

En las tablas II y III se muestran los valores de los grupos PLACEBO y POLICOSANOL respectivamente, tanto en condiciones basales como después del tratamiento. Para el grupo placebo y en condiciones basales se obtuvo los siguientes resultados; diámetro, media (0.35+/-0.14); DE (0.071). Área, media (0.10+/-0.08); DE (0.041). Pared media (0.10+/-0.06); DE (0.032). Flujo media de (180.32+/-17). DE (8.5). Velocidad media (3.23+/-3.2); DE (1.69). Del mismo grupo placebo al final el tratamiento (8vo día) se obtuvieron los siguientes resultados; diámetro media (0.35+/-0.12); DE (0.069). Área promedio (0.10+/-0.04); DE (0.042). Pared promedio (0.11+/-0.04); DE (0.022). flujo promedio (31.59+/-23.14); DE (23.14). Velocidad promedio (3.98+/-4.9); DE (2.46).

Para el grupo basal del policosanol estos fueron los resultados; diámetro promedio (0.37+/-0.17); DE (0.088). Área promedio (0.10+/-0.16); DE(0.048). Pared promedio (0.09+/-0.07); DE (0.0325). Flujo promedio (22.9+/-29.9); DE (14.95). Velocidad promedio (3.60+/-4.2); DE (2.15). Grupo del policosanol al finalizar el tratamiento; diámetro promedio (0.41+/-28); DE (0.14). Área promedio (0.12+/-0.2); DE (0.10). Pared promedio (0.10+/-0.07); DE (0.07). Flujo promedio (26.13+/-22.90); DE (22.90). velocidad promedio (3.87+/-4.2); DE (2.15).

Bajo el software de SIGMA-STAT. Se computaron los resultados obteniendo para el diámetro (P=0.667); área (P=0.057); pared (P=0.1012); flujo (P=0.333); velocidad (P=0.333) tabla IV.

**COMENTARIO:**

En este estudio no encontramos significancia estadística para las variables escudriñadas. Esto pudiera estar en relación con la diversidad de los grupos en donde se incluyeron pacientes con una o varias patologías cardiovasculares, todos ellos con disfunción endotelial demostrada. Por otro lado la utilización de un sólo fármaco ante varias patologías puede ser insuficiente para observar cambios estadísticamente significativos. Y aunque en varias publicaciones el policosanol es administrado por un lapso de 8-15 días en búsqueda de otras variables y con resultados favorables (20), nosotros consideramos que es corto el tiempo que se administró el policosanol, y que se debe considerar su empleo más prolongado. Es importante destacar que dentro del grupo placebo la diferencia del flujo sanguíneo fue considerable incluso más que el grupo policosanol (aun que sin significancia estadística). Esto se debe a una cifra de 137.10 ml/min, que amplía considerablemente el rango a (133.8). Aun que no descartamos la adquisición de datos erróneos por falla técnica, y/o curva de aprendizaje y destreza del operador. Es necesario abrir otras líneas de investigación con grupos y patologías específicas además de terapias combinadas en búsqueda de mejorar la función endotelial. Los valores basales en ambos grupos para las variables (diámetro y flujo) son similares a las de otras publicaciones.

Es evidente que con los avances tecnológicos, se han desarrollado métodos menos invasivos e incruentos de gran utilidad para diagnóstico y tratamiento. Actualmente se utiliza la técnica propuesta por Celermajer para valorar función endotelial y tono vascular, ambos relacionados con la vasodilatación endotelio-dependiente (26)(30) Nosotros utilizamos esta técnica con resultados favorables al igual que la literatura revisada, siendo este un procedimiento rápido, e incruento tanto para pacientes hospitalizados como externos. Que

PPG5 FRENTE DISFUN. ENDOT.

Rodríguez 11

además ofrece visualización directa y de fácil medición (diámetro, flujo, área, pared, y velocidad).

ESPIRAL DE COILS  
DE ALUMINIO

Tabla I. Tabla de distribución y características de pacientes.

	PLACEBO	POLICOSANOL
No. HOM / MUJ.	39 (17/22)	39 (18/21)
EDAD (años)	58.6 +/-23.1	56.8 +/-25.9
D. MELLITUS	31 +/-18.4	37 +/- 23.5
HIPERT ART SIST	35 +/-25.6	33 +/- 28.8
CARD. ISQUEMIC.	5 +/-4.1	6 +/- 3.8
HIPERT. PULMON	24 +/-12.1	29 +/- 16.4
INSUF CARD CON	10 +/-7.8	8 +/-5.3

\* Todos los valores se expresan como la media más 2DE.

Tabla II. Tabla de distribución de resultados grupo placebo (basal y al final del tratamiento).

	PLACEBO	
	BASAL	8vo DIA TRAT.
DIÁMETRO cm	0.35+/-0.14	0.35+/-0.12
ÁREA cm <sup>2</sup>	.010+/-0.08	0.10+/-0.068
PARED cm	0.10+/-0.06	0.11+/-0.04
FLUJO ml/min	18.32+/-17	31.59+/-23.14
VELOCIDAD cm/s.	3.23+/-3.2	3.98+/-4.9

\*Todos los valores se expresan como la media más 2DE.

Tabla III. Tabla de distribución de resultados del grupo policosanol (basal y al final del tratamiento).

	POLICOSANOL	
	BASAL	8vo DIA TRAT.
DIÁMETRO cm	0.37+/-1.17	0.41+/-28
ÁREA cm <sup>2</sup>	0.10+/-0.16	0.12+/-0.2
PARED cm	0.09+/-0.07	0.10+/-0.14
FLUJO ml/min	22.9+/-29.9	36.13+/-22.90
VELOCIDAD cm/s	3.60+/-4.2	3.87+/-4.5

\* Todos los valores se expresan como media más 2DE.

Tabla IV. Tabla de distribución de resultados estadísticos placebo policosanol.

	PLACEBO	POLICOSANOL	P=
DIÁMETRO mm	0.35+/-0.12	0.41+/-0.28	P=0.667
ÁREA cm(2)	0.10+/-0.08	0.12+/-0.2	P=0.057
PARED cm	0.11+/-0.04	0.10+/-0.14	P=0.101
FLUJO ml/min	31.59+/-23.14	36.13+/-22.90	P=0.333
VELOCIDAD Cm/seg	3.98+/-4.9	3.87+/-4.2	P=0.333

- Todos los valores se expresan como media más 2DE.
- P= No estadísticamente significativa (SIGMA-STAT).

REFERENCIAS:

- \* 1. Charles J, Ferro and Webb. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HIPERTENSION. *Drugs*. 1997; 53: 30-41.
- \* 2. Hermann H, Franz V, et al. ENDOTHELIAL FUNCTION. *DROGS*. 1997; 53:1-10.
- \* 3. Davis S, Celermejer. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: DO ES IN MATTER ? IS IT REVERSIBLE ? *J am Coll Cardiol*. 1997; 30: 325-33.
- \* 4. Sanjay R, David g, Harrison. REVERSING ENDOTHELIAL DISFUNCTION WITH ACE INHIBITORS. *Circulation*. 1996; 94: 240-243.
- \* 5. Gibbons GH, ENDOTHELIAL FUNCTION AS A DETERMINANT OF VASCULAR FUNCTION AND STRUCTURE: A NEW THERAPEUTIC TARGET. *American Journal of Cardiology*. 1997; 79: 3-8.
- \* 6. Douglas B. cine, et al. ENDOTHELIAL CELLS IN PHYSIOLOGY AND IN THE PATOHOPHYSIOLOGY OF VASCULAR DISORDERS. *Blood*. 1998;91 (19):3527-3561.
- \* 7. Augustin HG, Kozaian DH, Johnson RC: DIFFERENTIATION OF ENDOTHELIAL CELLS: ANALYSIS OF THE CONSTITUTIVE AND ACTIVED ENDOTHELIAL CELLS PHENOTYPES. *Bioessays*. 1994; 16:901.
- \* 8. Palmer RJM, Ashtor DS, Moncada S. VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS. SYNTHESIZE NITIC OXIDO FROM L-ARGININE. *Nature*. 1998; 333: 664-6.
- \* 9. Quyyumi AA, Dakak N, Diodat; JG, Guilligan DM, Panza JA, Cannon RO. EFFECT OF L-ARGININE ON HUMAN CORONARY ENDOTHELIUM-DEPENDIENT AND PHYSIOLOGIC VASODILATION. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30(5): 1220-7.
- \*10. Goodfellow J. Owenx D. Henderson A. CARDIOVASCULAR SYNDROMES "x",ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INSULIN RESISTANCE. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1996; 31: S 163-71.

- \* 11. Solzbach V, Hornig B, Jeserich M, Just M. VITAMIN C IMPROVES ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF EPICARDIAL CORONARY ARTERIES IN HIPERTENSIVE PATIENTS. *Circulation*; 1997; 96(5): 1513-9.
- \*12. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF, HIGH GLUCOSE INCREASES NITRIC OXIDE SYNTHASE EXPRESSION AND SUPEROXIDE ANION GENERATION IN HUMAN AORTIC ENDOTHELIAL CELLS. *Circulation*; 1997; 96(1): 25-8.
- \* 13. Stohouwer CD, Lambert J. et al ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PATHOGENESIS OF DIABETIC ANGIOPATHY. *Cardiovascular Research*. 1997; 34(1): 55-68.
- \*14. Miller ER 3rd, Appel LJ, Levander OA, Levine DM. THE EFFECT OF ANTIOXIDANT VITAMIN SUPPLEMENTATION ON TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS. *Journal of Cardiovascular Risk*. 1997; 4 (1):19-24.
- \* 15. Ting HH, Timimi FK, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. VITAMIN C IMPROVES ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION IN FOREARM RESISTANCE VASSELS OF HUMANS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA. *Circulation*. 1997;95 (12): 2617-22.
- \* 16. Moreau P, Takase H, Kung CF, Shaw S, Luscher TF. BLOOD PRESSURE AND VASCULAR EFFECTS OF ENDOTHELINE THE BLOCKER IN CRHONIC NITRIC OXIDE-DEFICIENT HIPERTENSION. *Hipertension*. 1997; 29 (3): 763-9.
- \* 17. Fraga V, Menendez R, Mor AM, Gonzalez RM, Jimenez S, Mas R. EFFECT OF POLICOSANOL ON IN VITRO AND IN VIVO RAT LIVER MICROSOMAL LIPID PEROXIDATION. *Archives of Medical Research*. 1997; 28(3): 355-60.
- \* 18. Menendez R, Arruzazabala L, Mas R, Del Rio A, Amor AM, Gonzalez RM, Carbajal D, Fraga V, Molina v, Illnait J. CHOLESTEROL-LOWERING EFFECT OF POLICOSANOL ON RABBITS WITH HYPERCHOLESTEROLAEMIA INDUCED BY A WHEAT STARCH-CASEIN DIET. *British Journal o Nutrition*. 1997; 77(6): 923-32.

## POLICOSANOL FRENTE A LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Rodríguez 18

- \* 19. Arruzazabala ML. Valdes S. Mas R. Fernandez L. Carbajal D. EFFECT OF POLICOSANOL SUCCESSIVE DOSE INCREASES ON PLATELET AGGREGATION IN HEALTHY VOLUNTEERS. *Pharmacological Research*. 1996; 34(5-6): 181-5.
- \* 20. D. Carbajal, ML. Arruzazabala, S. Valdés, R. Más EFECTO DEL POLICOSANOL SOBRE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA Y LOS NIVELES SÉRICOS DE LOS METABOLITOS DELÁCIDO ARAQUIDÓNICO, EN VOLUNTARIOS SANOS. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1997; 57 (3), 00-00.
- \* 21. Torres O, Agramonte A.J. Illnait J. et al. TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA IN NIDDM WITH PLICOSANAL. *Diabetes Care*. 1995; 18: 393-397.
- \*22. Torres O. Agramonte AJ- Illnait J. Mas Ferreiro R. Fernandez L. Fernandez JC. TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA IN NIDDM WITH POLICOSANOL. *Diabetes Care*. 1995; 18(3): 393-7.
- \* 23. Valdes S. Amuzazavala ML. et al. EFFECT OF POLICOSANOL ON PLATELET AGGREGATION IN HEALTHY VOLUNTEERS. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 1996; 16(2-3):67-72.
- \* 24. Arruzazabala ML. Valdes S. Mas R. Cabajal D. Fernandez L. COMPARATIVE STUDY OF POLICOSANOL, ASPIRIN AND THE COMBINATION THERAPY POLICOSANOL-ASPIRIN ON PLATELET AGGREGATION IN HEALTHY VOLUNTEERS. *Pharmacological Research* 1997; 36(4): 293-7.
- \* 25. Noa MMas R. Mesa R. EFECT OF POLICOSANOL ON CIRCULATIN ENDOTHELIAL CELLS IN EXPERIMENTAL MODELS IN SPRAGUE-DAWLEY RATS AND IN RABBITS. *Journal of Pharmaccology*.1997; 49 (10): 999-1002.
- \* 26. Kaeko Iiyama, MD, Masahiro Nagano. Et al. IMPAIRED ENDOTHELIAL FUNCTION WITH ESSENTIAL HYPERTENSION ASSESSED BY ULTRASONOGRAPHY. *Am Heart J* 1996; 132: 779-82.

- \* 27. Calver A. Et al. EFFECT OF LOCAL INTRA-ARTERIAL NG-MONOMETHYL-L-ARGININE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION: THE NITRIC OXIDE DILATOR MECHANISM APPEARS ABNORMAL. *J. HIPERTENS.* 1992;10: 1025-31.
- \* 28. Casino PR. Kilcoyne. et al. THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATATION OF HYPERCHOLESTEROLEMIC PATIENTS. *Circulation.* 1993; 8: 37-44.
- \* 29. Jondet A. et al. LOSS OF NITRIC OXIDE RELEASE IN PASSIVELY SENSITIZED GUINEA-PIG AORTA WITH PURIFIED IMMUNOGLOBULIN B1. *Clinical and Experimental allergy.* 1997; 27(7): 842-9.
- \* 30. Celermajer DS. Et al. NON-INVASIVE DETECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN AND ADULTS AT RISK OF ATHEROSCLEROSIS. *Lancet.* 1992; 340: 1111-5.
- \* 31. Leeson P. Thome S, Et al. NON-INVASIVE MEASUREMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION: EFFECT ON BRACHIAL ARTERY DILATATION OF GRADED ENDOTHELIAL DEPENDENT AND INDEPENDENT STIMULI. *Heart.* 1997; 78: 22-7.
- \* 32. DA Playford an GF Watts. SPECIAL ARTICLE: NON-INVASIVE MEASUREMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION. *Clinical and experimental pharmacology and physiology.* 1998; 25: 540-43.
- \* 33. Canetti M. Moreira M. Mas R. Illnait J. Fernandez L. Fernandez J. Díaz E. Castano G. A TWO-YEAR STUDY ON THE EFFICACY AN TOLERABILITY OF POLICOSANOL IN PATIENTS WITH TYPE II HIPERLIPOPROTEINAEMIA. *International Journal of clinical Pharmacology Research.* 1995; 15(4):159-65.
- \* 34. Gary D. Plotnick, MD; Mary C. Corretti, MD, y Robert A. Vogel, MD. ALTERACION TRANSITORIA DE LA VASOACTIVIDAD ENDOTELIO-DEPENDIENTE DE LA ARTERIA HUMERAL: EFECTO DE LAS VITAMINAS ANTIOXIDANTES TRAS UNA SOLA COMIDA RICA EN GRASAS. *JAMA* 1997; 278:1682-86.